

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Stada 15 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține rivaroxaban 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 37 mg (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsulă (22 mm lungime) având culoarea roșu portocaliu, umplută cu pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente.

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

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți

Doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, care este, de asemenea, doza maximă recomandată.

Tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4)

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Stada și apoi să continue în ziua următoare, administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obișnuit. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa o doză uitată.

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

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

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumatism recent). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă 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 a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament 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, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie individualizate, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, 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, 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 Rivaroxaban Stada sub forma unui pachet de inițiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni.

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

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Stada și apoi 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.

Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți

Tratamentul cu Rivaroxaban Stada la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată pe baza greutății corporale.

- Greutatea cuprinsă între 30 și 50 kg:
se recomandă o doză de 15 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutatea de 50 kg sau peste:
se recomandă o doză de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Pentru pacienții cu greutatea mai mică de 30 kg consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Rivaroxaban Stada granule pentru suspensie orală.

Trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie analizată regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea dozei terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă

Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Rivaroxaban Stada

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Stada când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este $\leq 3,0$.
- Tratamentul pentru TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienți pediatrici: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Stada când valoarea INR este $\leq 2,5$.

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienți la utilizarea Rivaroxaban Stada, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Rivaroxaban Stada. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

Trecerea de la Rivaroxaban Stada la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pe parcursul trecerii de la Rivaroxaban Stada la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie inadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Rivaroxaban Stada poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Rivaroxaban Stada la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată 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 Stada concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de Rivaroxaban Stada. La întreruperea administrării Rivaroxaban Stada, testarea 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).

Pacienți copii și adolescenți:

La copiii la care se efectuează trecerea de la Rivaroxaban Stada la AVK trebuie să continue administrarea Rivaroxaban Stada timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Stada programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Rivaroxaban Stada și AVK să continue până ce valoarea INR este $\geq 2,0$. După oprirea administrării Rivaroxaban Stada, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban Stada

La pacienții adulți și pacienții pediatrici cărora li se administrează parenteral un anticoagulant, întrerupeți administrarea parenterală a anticoagulantului și începeți administrarea Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării parenterale continue de medicament (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

Trecerea de la Rivaroxaban Stada la anticoagulante administrate parenteral

Oprii Rivaroxaban Stada și prima doză de anticoagulant cu utilizare pe cale parenterală se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Rivaroxaban Stada

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Adulți:

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatice crescute semnificativ. Prin urmare, Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) se aplică următoarele recomandări privind dozele:

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Dacă 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 de utilizare a dozei de 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).
Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei de la doza recomandată.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți:

- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/minut/1,73 m²): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m²): administrarea Rivaroxaban Stada nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

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

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici

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

Greutate corporală

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

Pentru pacienții pediatrici, doza este stabilită pe baza greutății corporale.

Diferențe legate de sex

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

Pacienții supuși cardioversiei

Rivaroxaban Stada poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin echocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Stada ar trebui început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții, confirmarea că administrarea medicamentului Rivaroxaban Stada la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de cardioversie.

Deciziile de inițiere și cele referitoare la durata tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Există experiență limitată cu doza redusă de Rivaroxaban Stada 15 mg o dată pe zi (sau rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

Mod de administrare

Adulți

Rivaroxaban Stada este destinat administrării orale.

Capsulele trebuie administrate în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, conținutul unei capsule de Rivaroxaban Stada poate fi amestecat cu apă sau cu piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea conținutului dizolvat al capsulelor de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de aportul de alimente.

Conținutul capsulei poate fi administrat și prin tuburi gastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

Copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg

Rivaroxaban Stada este destinat administrării orale.

Pacientul trebuie sfătuit să înghită capsula cu lichid. Trebuie luat, de asemenea, cu alimente (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după administrarea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de 30 minute după administrarea dozei, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, trebuie utilizat rivaroxaban sub formă de granule pentru suspensie orală.

Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate de capsulele de 15 mg sau 20 mg prin amestecarea conținutului acestora cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.

Conținutul capsulei poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau 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 condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală 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 anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, 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 când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează rivaroxaban trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare.

Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie.

Administrarea Rivaroxaban Stada trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel urmărite.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupe de pacienți cu risc crescut de sângerare. 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 necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații

excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Există date limitate la copiii cu tromboză de venă cerebrală și sinusală, care au o infecție la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare.

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 – 29 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban Stada nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m²), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care utilizează 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 plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot 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), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN). Pentru pacienții 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

Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

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

Pacienți cu cancer

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză.

Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii.

Tumori localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar 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 evidențieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulante orale cu acțiune directă (DOAC), incluzând rivaroxaban / apixaban / edoxaban / dabigatran etexilat, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții care sunt triple pozitivi (pentru anticoagulante cu lupus, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC poate fi asociat cu rate crescute ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervențional, ce a avut drept criteriul de evaluare primar să evalueze siguranța la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populație de pacienți sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienții cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

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

Rivaroxaban Stada 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 nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

Puncție sau anestezie spinală sau epidurală

Realizarea anesteziei (anestezie spinală sau epidurală) sau puncției spinale sau epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut și prin utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale lăsate pe loc sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în cazul puncțiilor epidurale sau spinale, traumatice sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent în vederea identificării semnelor și simptomelor de tulburări neurologice (de exemplu senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrului inferior, disfuncții la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivel medular medicul trebuie să ia în considerare beneficiul potențial în raport cu riscul, la pacienții care primesc tratament anticoagulant sau la pacienții care vor primi tratament anticoagulant în vederea profilaxiei trombotice. Nu există experiență clinică cu utilizarea rivaroxaban 15 mg în aceste situații.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea anesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. 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, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut și trebuie pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 ore

la pacienții vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban. Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 ore. Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copiii care se află sub tratament cu Rivaroxaban Stada. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 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, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea rivaroxaban 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. 5.2).

Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindrom DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste 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 formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

Excipienți

Rivaroxaban Stada 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Pentru copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

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} medie a rivaroxaban, cu o creștere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea rivaroxaban nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent 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 claritromicina nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ la pacienții cu risc crescut. (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 claritromicina nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ 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. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (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 fluconazolul nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a dronedaronă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate, existente pentru dronedaronă.

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 factorului Xa, fără niciun efect suplimentar 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 deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, 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 din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg 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 semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți; această creștere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri 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

La fel ca în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupele de tratament.

Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (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 pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celui alt, pot fi utilizate activitatea 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 rivaroxabanului.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celui alt, se poate utiliza măsurarea INR la C_{min} înaintea dozei următoare de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxabanului), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

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 medii ale ASC pentru rivaroxaban, cu scăderea paralelă a efectelor farmacodinamice ale acestuia. De asemenea, utilizarea concomitentă de rivaroxaban și alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban s-a 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 CYP de tipul CYP3A4.

Parametri de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificați conform previziunilor de către modul de acțiune a 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 potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, Rivaroxaban Stada este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii 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 Stada 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 are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt 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). În total, 69608 de pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 412 copii și adolescenți din două studii de fază II și unul de fază III au fost expuși la rivaroxaban.

Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică totală și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III la adulți și copii și adolescenți

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, 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 prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	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 după un sindrom coronarian acut	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus	31 luni

(SCA)		clopidogrel sau ticlopidină	
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256 **	5 mg administrat 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 care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8 %).

Tabelul 2: Incidența evenimentelor hemoragice* și anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III finalizate la adulți și copii și adolescenți

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții 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 recurenței TEV la nou-născuții la termen și copii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	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 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 la 100 pacient-ani	0,74 la 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.

*** A fost aplicată o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse.

Din studiul VOYAGER PAD.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul 2 de mai jos sunt rezumate frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și 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 din datele disponibile).

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau după punerea pe piață * și în două studii de fază II și un studiu de fază III la copii și adolescenți

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoza (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 (incluzând hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie				
Tulburări gastro-intestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, Creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline ^A , creștere a valorilor plasmatică 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 (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoză, 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 (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scădere a tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	creștere a LDH-ului ^A , creștere a valorilor lipazei ^A , creștere a valorilor amilazei ^A ,			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Hemoragie după o procedură (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 cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

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

^C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA (ca 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

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare inclusiv sângerări menstruale vaginale sau anormale)) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte, și cuantificarea relevanței clinice a sângerării evidente, după cum se consideră decvât. 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 intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială. În urma utilizării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța din două studii de fază II și un studiu de fază III, în regim deschis, controlate cu comparator activ, la pacienți pediatrici cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost în general similare între rivaroxaban și comparator la diferite grupe de vârstă pediatrice. În general, profilul de siguranță la 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent la grupele de vârstă, însă evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți. La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecvent, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a valorilor bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a valorilor bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat

menoragie la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

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

La adulți au fost raportate cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supratereutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze 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.

Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care 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 are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, cum sunt 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 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 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, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. 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 funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (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 cu acid aminocaproic și aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice de proteinele plasmatice, 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, cu selectivitate crescută, 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 efectele acestuia asupra trombocitelor.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatice (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi și în intervalul 10 - 50 s la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi. La concentrații minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi între 12 - 26 s și la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 s.

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

În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

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

Copii și adolescenți

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă aproape de 1. Pot apărea discrepanțe individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă este

indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative calibrate, exprimate în µg/l (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele de concentrații plasmatice observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimente privind siguranța.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut), fie warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

Un procent de 34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Rivaroxaban a fost non-inferior comparativ cu warfarina pentru criteriul de evaluare final principal de eficacitate compus din accidentul vascular cerebral și embolia sistemică non-SNC. În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți tratați cu rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 tratați cu warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; 95% ÎI, 0,66 la 0,96; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 cu rivaroxaban (2,12% pe an) și 306 cu warfarină (2,42% pe an) (RR 0,88; 95% ÎI, 0,74 - 1,03; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate; $P = 0,117$ pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT, sunt afișate în Tabelul 4.

La pacienții din grupul warfarină, valorile INR au fost în intervalul terapeutic (2,0 - 3,0), o medie de 55% din timp (în medie, 58%; gama intercuartilic, 43 - 71). Efectul rivaroxaban nu diferă în funcție de TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele patru intervale egale ($P = 0,74$ pentru interacțiune). În pătrea cea mai mare față de centru, raportul de risc (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% ÎI, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

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

Populația de studiu	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient- ani)	RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74-1.03) 0.117

Populația de studiu	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient- ani)	RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84-1.05) 0.265
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83-1.03) 0.158
Accident vascular cerebral	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76-1.07) 0.221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42-1.32) 0.308
Infarct miocardic	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72-1.16) 0.464

Tabelul 5: Rezultatele de siguranță din studiul clinic de fază III ROCKET AF

Populația de studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară)		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	RR (ÎI 95%) valoarea-p
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante clinic	1475 (14.91)	1449 (14.52)	1.03 (0.96-1.11) 0.442
Evenimente hemoragice majore	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90-1.20) 0.576

Populația de studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară)		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	RR (Î 95%) valoarea-p
Deces indus de hemoragiei*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31-0.79) 0.003
Hemoragie la nivelul unui organ vital*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53-0.91) 0.007
Hemoragie intracraniană*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47-0.93) 0.019
Scăderea hemoglobinei*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03-1.44) 0.019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritrocitară sânge integral*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01-1.55) 0.044
Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96-1.13) 0.345
Alte cauze de deces	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70-1.02) 0.073

a) Populația pentru analiza siguranței, în tratament

* Semnificativ nomina

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjucearea centrală a rezultatelor, care au inclus evenimente tromboembolice și hemoragii majore. Au fost înrolați 6.785 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice nonSNC (sistem nervos central) în condiții reale.

Scorurile medii CHADS2 și HAS-BLED au fost ambele de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS2 și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 pe 100 pacienți/ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacienți/ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacienți/ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacienți/ani

Aceste observații din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Pacienții supuși cardioversiei

Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1.504 de pacienți (tratați anterior cu anticoagulant oral sau pacienți naivi) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în

doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (echocardiografie transesofagiană) (cu 1- 5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Criteriul de evaluare principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și deces de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, ÎI 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Criteriul de evaluare principal de siguranță (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul AVK (n=499) (RR 0,76; ÎI 95% 0,21-2,67; populația evaluată pentru siguranță). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK, în cardioversie.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost efectuat pe 2124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranța a două regimuri de tratament cu rivaroxaban față de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienții au fost în mod aleator distribuiți într-o manieră 1:1:1 pe o durată de tratament de 12 luni. Pacienții cu AVC/AIT în antecedente au fost excluși.

Grupul 1 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu DTAP (dublă terapie antiplachetară, de exemplu clopidogrel 75 mg [sau un alt inhibitor P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă. Grupul 3 de pacienți a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

Criteriul de evaluare primar de siguranță, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16, 6%) și la 167 (24,0%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3 (RR 0,59; 95% ÎI 0,47-0,76; p<0,001, și RR 0,63; 95% ÎI 0,50-0,80; p<0,001, respectiv). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3. Ambele regimuri de tratament cu rivaroxaban au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor de hemoragie semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Criteriul de evaluare primar al Studiului PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranța. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populație de pacienți sunt limitate.

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și al EP acute și prevenirea recurenței TVP și a EP. Au fost studiați 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 comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiați 3.449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Pentru tratamentul 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 4832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acute au fost administrate 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât pentru studiul EINSTEIN DVT, cât și pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină 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 o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Obiectivul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din toate cauzele.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. 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 (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

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

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate ($p < 0,0001$ (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală $p = 0,027$ în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ($P = 0,932$ pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT

Populația de studiu	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban Stada^{a)}	Enoxaparină/AVK^{b)}
	3, 6 sau 12 luni N = 1.731	3, 6 sau 12 luni N = 1.718
TEV recurent simptomatic*	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 EP nu poate fi exclusă	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 și urmată de AVK
* $p < 0,0001$ (non-inferioritate pentru un RR premenționat de 2,0);
RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 7) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ($p = 0,0026$ (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((Î 95%: 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală $p = 0,275$). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, și 57%, 62%, și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ($P = 0,082$ pentru interacțiune). În treimea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%: 0,277 - 1,484).

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

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE

Populația de studiu	4832 pacienți cu EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban Stada^{a)}	Enoxaparină/AVK^{b)}
Dozele și durata de tratament	3, 6 sau 12 luni	3, 6 sau 12 luni
	N = 2419	N = 2413
TEV recurent simptomatic*	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 EP nupoate fi exclusă	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 și urmată de AVK
* $p < 0,0026$ (non-inferioritate pentru un RR premenționat 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 8).

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE

Populația de studiu	8281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban Stada ^{a)}	Enoxaparină/AVK ^{b)}
Dozele și durata de tratament	3, 6 sau 12 luni N = 4150	3, 6 sau 12 luni N = 4131
TEV recurent simptomatic*	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 EP nu poate fi exclusă	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 rivaroxaban 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK
* $p < 0,0001$ (non-inferioritate pentru un RRv premenționat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) ale analizei comune a raportat cu un RR prespecificat de 0,771(Î 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru $p = 0,0244$.

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 8) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension

Populația de studiu	1197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
	Rivaroxaban Stada ^{a)}	Placebo
Dozele și durata de tratament	6 sau 12 luni N = 602	6 sau 12 luni N = 594
TEV recurent simptomatic*	8	42

	(1,3%)	(7,1%)
EP recurentă simptomatică	2	13
	(0,3%)	(2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5	31
	(0,8%)	(5,2%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	1	1
	(0,2%)	(0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4	0
	(0,7%)	(0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă clinic	32	7
	(5,4%)	(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 10), atât Rivaroxaban Stada 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu Rivaroxaban Stada 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

Tabelul 10: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE

Populația de studiu	3.396 pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi N=1.127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie a tratamentului [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurent simptomatic	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 EP nu poate fi exclusă	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 o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

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

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă.

Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (95% ÎI 0,40-1,50), 0,91 (95% ÎI 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% ÎI 0,24-1,07).

Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Copii și adolescenți

Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici

Au fost studiați în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care la 528 s-a administrat rivaroxaban, în cadrul a 6 studii pediatrice multicentrice în regim deschis. Administrarea de doze ajustate pe baza greutatei corporale la pacienți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani a determinat o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi pct. 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți pediatrici (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată.

Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 84/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și

< 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și respectiv 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au fost copii cu TVCS cu vârsta mai mică de 6 luni în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

TEV a fost provocată de factori de risc persistenți, tranzitorii sau atât persistenți, cât și tranzitorii la 438 copii (87,6%).

Pacienților li s-a administrat tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutateii corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC). La sfârșitul perioadei de tratament de studiu principale, a fost repetat testul de imagistică în scop diagnostic care a fost efectuat la momentul inițial, dacă era fezabil din punct de vedere clinic. Tratamentul de studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea Investigatorului, timp de până la 12 luni (pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul final principal de siguranță a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile finale de eficacitate și siguranță au fost supuse procedurii de adjudecare a unei comisii independente în regim orb față de alocarea la tratament. Criteriile finale de eficacitate și siguranță sunt prezentate în Tabelele 11 și 12 de mai jos.

TEV recurente au apărut la grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul comparator la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu medicamentul comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV simptomatică recurentă plus evenimente de hemoragie majoră) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombotice la imagistica repetată la 128 din 335 pacienți cu tratament cu rivaroxaban și la 43 din 165 pacienți din grupul comparator. Aceste constatări au fost în general similare la grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice tratament de urgență a sângerării în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

Tabelul 11: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165 *
TEV recurent (criteriu final principal de eficacitate)	4 (1.2 %, 95 % CI 0.4 %-3.0 %)	5 (3.0 %, 95 % CI 1.2 %-6.6 %)
Criteriu compus: TEV recurent simptomatic + deteriorarea asimptomatică la imagistica repetată	5 (1.5 %, 95 % CI 0.6 %-3.4 %)	6 (3.6 %, 95 % CI 1.6 %-7.6 %)
Criteriu compus: TEV recurent simptomatic + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6.3 %, 95 % CI 4.0 %-9.2 %)	19 (11.5 %, 95 % CI 7.3 %-17.4 %)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38.2 %, 95 % CI 33.0 %-43.5 %)	43 (26.1 %, 95 % CI 19.8 %-33.0 %)
Criteriu compus: TEV recurent simptomatic + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1.2 %, 95 % CI 0.4 %-3.0 %)	7 (4.2 %, 95 % CI 2.0 %-8.4 %)

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165 *
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0.3 %, 95 % CI 0.0 %-1.6 %)	1 (0.6 %, 95 % CI 0.0 %-3.1 %)

*FAS= set complet de analiză, toți copiii care au fost randomizați

Tabelul 12: Criteriile finale de siguranță la sfârșitul perioadei principale de tratament

Eveniment	Rivaroxaban N=329 *	Comparator N=162 *
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (rezultat primar de siguranță)	10 (3.0 %, 95 % CI 1.6 %-5.5 %)	3 (1.9 %, 95 % CI 0.5 %-5.3 %)
Hemoragie majoră	0 (0.0 %, 95 % CI 0.0 %-1.1 %)	2 (1.2 %, 95 % CI 0.2 %-4.3 %)
Orice sângerare indusă de tratament	119 (36.2 %)	45 (27.8 %)

* SAF= setul de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV în comparație cu grupele de pacienți adulți cu TVP/EP.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului 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 oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut 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 aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru prevenția evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

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

la administrare.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) la doza de rivaroxaban de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxaban, pentru dozele de 2,5 mg și 10 mg.

Rivaroxaban 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ liniară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. În cazul administrării de rivaroxaban în doze de 10 mg, 15 mg și 20 mg după consumul de alimente s-a evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută.

Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia 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 partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de forme farmaceutice solide. Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

Biodisponibilitatea (ASC și C_{max}) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu 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.

Copii și adolescenți

Copiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. Nu sunt disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel încât nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente.

Rivaroxaban

15 mg capsule trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatiche are valori crescute de aproximativ 92% - 95%, legarea fiind în principal de albumina serică. Volumul de distribuție este moderat, volumul stării de echilibru V_{se} fiind de aproximativ 50 litri.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind legarea la proteinele plasmatiche a rivaroxabanului, specifice copiilor. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. Vse estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

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 supusă excreției renale directe sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active.

Rivaroxaban este metabolizat prin intervenția CYP3A4, CYP2J2 și a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părții 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 față de 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/h, 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 are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date specifice pentru metabolizare. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) în urma administrării orale a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 8 l/oră pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ($t_{1/2}$) pentru dispoziție, estimați prin intermediul modelării FC populaționale scad odată cu scăderea în vârstă și au variat de la 4,2 ore la adolescenți la aproximativ 3 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

Grupuri speciale de pacienți

Sex

La adulți, nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O analiză exploratorie nu a indicat nicio diferență relevantă din punctul de vedere al expunerii la rivaroxaban între copiii de sex masculin și feminine.

Pacienți vârstnici

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

Greutate corporală diferită

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.

La copii, dozele de rivaroxaban se stabilesc pe baza greutății corporale. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

Diferențe interetnice

La adulți nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populațiile caucaziene, afro-americane, hispanice, japoneze sau chineze cu privire la farmacocinetica și farmacodinamia rivaroxaban.

O analiză exploratorie nu a indicat diferențe interetnice relevante ale expunerii la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația generală de copii și adolescenți respectivă.

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 comparabilă cu 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. ASC pentru fracțiunea nelegată a crescut de 2,6 ori. De asemenea, acești pacienți au avut o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similară pacienților cu insuficiență renală moderată. Nu există date 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, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

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-ul creatininei 50 - 80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei < 15 - 29 ml/minut), 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, inhibarea 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 la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut.

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

Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m²).

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții care utilizează rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (90% interval de predicție) la 2 - 4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535) și respectiv 32 (6 - 239) mcg/l.

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutateii corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă

Intervale de timp								
O dată pe zi	N	12 -<18 ani	N	6 -<12 ani				

Intervale de timp								
După 2,5-4 ore	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
După 20-24 ore	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
De două ori pe zi	N	6 -<12 ani	N	2 -<6 ani	N	0,5 -<2 ani		
După 2,5-4 ore	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
După 10-16 ore	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
De trei ori pe zi	N	2 -<6 ani	N	Naștere -<2 ani	N	0,5 -<2 ani	N	Naștere -<0,5 ani
După 0,5-3 ore	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
După 7-8 ore	3	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

NC = nu s-a calculat

Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a rivaroxaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 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 liniar 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 µg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datele stabilite la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

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 au fost determinate în principal de

activitatea farmacodinamică exagerată a rivaroxaban. La șobolan, concentrațiile plasmatice crescute ale IgG și IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

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

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4, arătând o creștere a hemoragiei peri-insulare fără legătură cu doza. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Amidon pregelatinizat (din porumb)

Lactoză monohidrat

Amidon glicolat de sodiu (Tip A)

Laurilsulfat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Capsula:

Eritrozină (E 127)

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Conținutul dizolvat al capsulei este stabil în apă sau în piure de mere până la 4 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al / PVC-policlorură de trifluoretilen-PVC conținând 10, 14, 15, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 98 sau 100 capsule

Blistere perforate cu doze unitare conținând 10x1, 14 x1, 15 x1, 28 x1, 30 x1, 42 x1, 45 x1, 50 x1, 56 x1, 98 x1 sau 100 x1 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Conținutul capsulelor poate fi introdus în apă, rezultând o suspensie care poate fi administrată printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL – ROMANIA
Str. Sfântul Elefterie nr. 18, Et. 1, Parte A
Sector 5, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14874/2023/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023