

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xiltess 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rivaroxaban 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare roz deschis, marcate cu „E841” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față, cu diametru de aproximativ 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xiltess 2,5 mg comprimate filmate, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Xiltess 2,5 mg comprimate filmate, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală a arterelor coronariene (BAC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

- SCA

Pacienții care iau Xiltess 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să ia, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS sau o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS, pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.

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

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

- BAC/BAP

Pacienții care iau Xiltess 2,5 mg de 2 ori pe zi trebuie să ia, de asemenea, o doză zilnică de 75-100 mg AAS.

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

Durata tratamentului trebuie să fie determinată în mod individual pentru fiecare pacient, pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscul de sângerare.

- SCA, BAC/BAP

Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dublu, continuarea administrării de Xiltess 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

Siguranța și eficacitatea Xiltess 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu tratament antiplachetar dublu au fost studiate la pacienții

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

Doză omisă

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

Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xiltess

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

Trecerea de la Xiltess la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Există posibilitatea unei anticoagulari neadecvate în timpul trecerii de la Xiltess la AVK. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reținut că Xiltess poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Xiltess 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 Xiltess 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 următoarei doze de Xiltess. La întreruperea administrării Xiltess, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xiltess

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xiltess 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 continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

Trecerea de la Xiltess la anticoagulante administrate parenteral

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se efectuează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xiltess.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 – 29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche crescute semnificativ la acest grup de pacienți. Prin urmare, Xiltess 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).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 – 80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 – 49 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

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

Greutate corporală

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

Diferențe legate de sex

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Xiltess este destinat administrării orale.

Comprimatele filmate de Xiltess 2,5 mg pot fi administrate împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Zdrobirea comprimatelor

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

Comprimatul Xiltess zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice. (vezi pct. 5.2 și 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivel cerebral sau al 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 (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Tratamentul concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienți cu antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar, sau orice tip de accident vascular mai recent de o lună (vezi pct. 4.4).

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

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu SCA, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg a fost investigată în administrare concomitentă cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie și AAS plus clopidogrel/ticlopidină. La pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice cu BAC/BAP, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg au fost investigate doar în administrare concomitentă cu ASA.

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

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

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 Xiltess trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Xiltess trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât în cazul tratamentului cu unul sau două medicamente antiplachetare. 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 monitorizate.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea Xiltess în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale 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, supradozarea și intervenția 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).

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. Se recomandă precauție la utilizarea Xiltess la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea Xiltess la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Xiltess 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).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Xiltess la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și în consecință pot crește concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot duce la 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, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienților cărora li se administrează tratament cu Xiltess și medicamente antiplachetare trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

Alți factori de risc hemoragic

Similar 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 gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina potențial complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

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

- cu vârsta ≥ 75 ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul risc-beneficiu al tratamentului trebuie evaluat individual în mod regulat.
- cu greutate corporală mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.
- pacienți cu BAC cu insuficiență cardiacă severă simptomatică. Datele din studii arată că acești pacienți pot avea beneficii mai reduse în urma tratamentului cu rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer

activ în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

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

Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru profilaxia anti-trombotică la pacienții cărora li s-a efectuat recent o înlocuire valvulară aortică transcater (TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace, prin urmare nu sunt disponibile date pentru a putea afirma că rivaroxaban produce un efect anticoagulant adecvat la această grupă de pacienți. Tratamentul cu Xiltess nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate pentru pacienți cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții triplu pozitivi (pentru anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Pacienți cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente

Pacienți cu SCA

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

Pacienți cu BAC/BAP

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

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

Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Atunci când se utilizează rahianestezia (anestezia spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice au un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 2,5 mg împreună cu medicamente antiplachetare. Inhibitorii agregării plachetare trebuie întreruși conform informațiilor de prescriere ale producătorului.

Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a 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.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Xiltess 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu se dorește efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform recomandărilor prezentate de fabricant în informațiile privind prescrierea.

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

Administrarea Xiltess 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)

Vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.1 și 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 (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), 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 cu formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori /1,6 ori a C_{max} medie a rivaroxaban, cu o creștere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea Xiltess nu este recomandată la pacienții la care se administrează 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. Această creștere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților dar poate fi potențial semnificativă 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. Cel mai probabil interacțiunea cu eritromicina nu este relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată,

eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. 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} . Cel mai probabil interacțiunea cu fluconazolul nu este relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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 incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile 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 aditive.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, 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 rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la C_{min} de

rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), 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, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea 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 formă izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametri de laborator

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, Xiltess 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, Xiltess 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 de fază III (vezi Tabelul 1).

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

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă de tratament
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurențelor	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	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrate concomitant 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) (Tabelul 2). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8%).

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

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 la copii cu vârsta mai mică de 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 per 100 pacient ani#	0,74 per 100 pacient ani*** #

*Pentru toate studiile cu rivaroxaban, toate evenimentele hemoragice au fost colectate, raportate și atribuite.

** În studiul COMPASS, există o incidență scăzută a anemiei deoarece a fost aplicată o abordare selectivă asupra colectării evenimentelor adverse.

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

Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate cu rivaroxaban în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție 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 (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții din studiile de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață* și în două studii de fază II și două studii de fază III la pacienți 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)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) ^A , trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic	
Tulburări ale sistemului nervos				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
Tulburări oculare				
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie			Pneumonie eozinofilică	
Tulburări gastrointestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			

Tulburări hepatobiliare				
Creșterea valorilor transaminazelor serice	Insuficiență hepatică, creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei, creșterea concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline ^A , creșterea concentrațiilor serice ale GGT ^A	Icter, creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv afectare hepatocelulară)		
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, Nefropatie legată de anticoagulante
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scădere a tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Stare generală de rău (inclusiv maleză)	Edem localizat ^A		

Investigații diagnostice				
	Creșterea concentrațiilor serice ale LDH ^A , creșterea concentrațiilor serice ale lipazei ^A , creșterea concentrațiilor serice ale amilazei ^A			
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 li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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

C: observate, mai puțin frecvent în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

* A fost aplicată o abordare selectivă specificată în avans cu privire la colectarea evenimentelor adverse. Deoarece incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu au fost identificate reacții adverse noi, datele din studiul COMPASS nu au fost incluse în calculul frecvențelor în acest tabel.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza 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 și/sau anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) 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 hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită.

Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt 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, nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

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.

web-site: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. În cazul utilizării de doze supratherapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatiche medii din cauza absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban (consultați 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 al rivaroxaban este 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 agent specific de inversare a inhibitorului de factor Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, sau a unui 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 hemoragii majore trebuie luat în considerare un consult din partea unui medic specialist în 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 persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Rivaroxaban este un inhibitor direct, 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 efecte 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.

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

Eficacitate și siguranță clinică

SCA

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la subiecții cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg oral de două ori pe zi, 5 mg oral de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi administrat concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Pacienții cu SCA și vârsta sub 55 de ani trebuiau să fie diagnosticați anterior fie cu diabet zaharat fie cu IM. Valoarea medie a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 13 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. Un procent de 93,2% dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS plus tratament cu o tienopiridină, iar 6,8 % numai cu AAS. Printre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu două medicamente antiplachetare, 98,8 % au fost tratați cu clopidogrel, 0,9% au fost tratați cu ticlopidină și 0,3% au fost tratați cu prasugrel. Pacienții au primit prima doză de rivaroxaban la cel puțin 24 ore și la cel mult 7 zile (valoare medie 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare și atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.

Atât schemele terapeutice de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi cât și cele de 5 mg de două ori pe zi au fost eficiente în reducerea frecvenței evenimentelor CV, având la bază tratamentul antiplachetar standard.

Schema terapeutică cu doze de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi că doza mai mică prezintă riscuri mai scăzute de sângerare, ca urmare se recomandă tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.

Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ criteriul de evaluare principal de eficacitate compus din decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea decesului de cauză CV și IM și a debutat rapid, având un efect constant al tratamentului pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 4 și Figura 1). De asemenea, criteriul de evaluare secundar

(decesul de orice cauză, IM sau accidentul vascular cerebral) a fost redus semnificativ. O analiză suplimentară a arătat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidență a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimentele hemoragice majore TIMI nedeterminate de bypassul aortocoronarian (non-CABG) au fost mai mari la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare. În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele de eficacitate la pacienții la care se efectuează intervenții coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranță în acest grup de pacienți la care se efectuează ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale. Pacienții cu nivelul ridicat al biomarkerilor cardiaci (troponină sau CK-MB) și fără a prezenta un accident vascular cerebral anterior/AIT reprezintă 80% din populația studiată. Rezultatele pentru această populație de pacienți au fost, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5114 n (%)	Placebo N=5113 n (%)
	Riscul relativ (RR) (Î 95%) valoarea-p ^{b)}	
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Deces de cauză cardiovasculară	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Deces de orice cauză	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Accident vascular cerebral	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboză la nivelul stentului	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

* superior din punct de vedere statistic

** nominal semnificativ

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51 la pacienții la care se efectuează ICP

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent la care se efectuează ICP ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2.5 mg, de două ori pe zi, N=3114 n (%)	Placebo N=3096 n (%)
	Riscul relativ (RR) (Î 95 %) valoarea-p ^{b)}	

Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Deces de cauză cardiovasculară	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Deces de orice cauză	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Accident vascular cerebral	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboză la nivelul stentului	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

** nominal semnificativ

Tabelul 6: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51

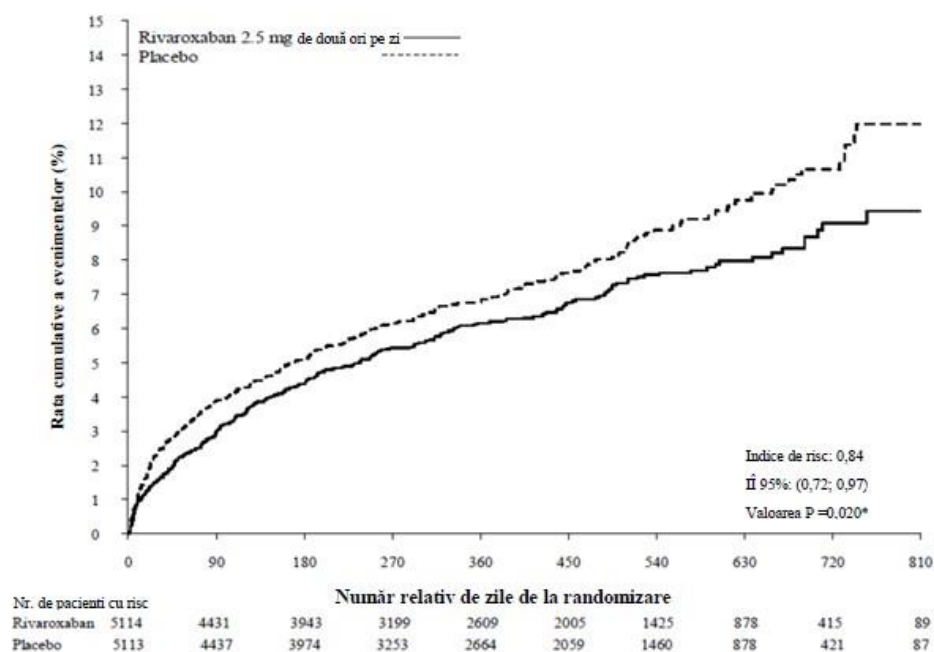
Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5115 n (%) RR (Î 95%) valoarea-p^{b)}	Placebo N=5125 N (%)
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI*	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Eveniment hemoragic letal	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Hemoragie intracraniană simptomatică	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervenție chirurgicală pentru hemoragie în desfășurare	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzie cu 4 sau mai multe unități de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populația de siguranță, tratată

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

* semnificativ din punct de vedere statistic

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



BAC/BAP

Studiul de fază III COMPASS (27395 pacienți, 78,0% bărbați, 22,0% femei) a demonstrat eficacitatea și siguranța rivaroxaban pentru prevenirea criteriului de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară (CV), IM (infarct miocardic), accident vascular cerebral la pacienții cu BAC sau BAP simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice. Pacienții au fost monitorizați pe o perioadă mediană de 23 luni și maxim 3,9 ani.

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

Pacienții cu BAC prezentau BAC multivasculară și/sau un IM în antecedente. Pentru pacienții cu vârsta < 65 ani a fost impusă prezența aterosclerozei în cel puțin două paturi vasculare sau prezența a cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular.

Pacienților cu BAP li se efectuaseră anterior intervenții cum sunt bypass chirurgical sau angioplastia transluminală percutanată sau amputarea membrului sau aabei piciorului pentru boală vasculară arterială sau claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă sau revascularizare carotidiană în antecedente sau stenoză asimptomatică a arterei carotide $\geq 50\%$.

Criteriile de excludere au inclus necesitatea tratamentului antiplachetar dublu sau a altui tratament antiplachetar care nu conține AAS sau a tratamentului anticoagulant oral și pacienți cu risc crescut de hemoragie sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție < 30% sau Clasa NYHA III sau IV sau orice

accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în intervalul anterior de 1 lună sau orice antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior AAS 100 mg în reducerea criteriului de evaluare primar compus din decesul de cauză CV, IM, accident vascular cerebral (vezi Tabelul 7 și Figura 2).

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

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

Administrarea pantoprazol 40 mg o dată pe zi în plus față de medicația antitrombotică din studiu la pacienții care nu au nevoie din punct de vedere clinic de un inhibitor de pompă de protoni nu a arătat niciun beneficiu în prevenirea evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior (de exemplu, compuse din sângerări și ulcerații în partea superioară a tractului gastrointestinal sau obstrucție sau perforație în partea superioară a tractului gastrointestinal); rata incidenței evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior a fost de 0,39/100 pacient-ani în grupul cu administrare de pantoprazol 40 mg o dată pe zi și 0,44/100 pacient-ani în grupul cu administrare de placebo o dată pe zi.

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

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP ^{a)}				RR (95% ÎÎ)	Valoarea p ^{b)}
	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152		ASA 100 mg o dată pe zi N=9126			
Doza de tratament	Pacienți cu evenimente	KM%	Pacienți cu evenimente	KM%		
Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV)	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Accident vascular cerebral	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Deces de cauză cardiovasculară (CV)	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Mortalitate de orice cauză	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	

Ischemie acută de membru	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0.60%	0,55 (0,32;0,92)	
--------------------------	-----------	-------	-----------	-------	---------------------	--

a) setul de analiză din populația cu intenție de tratament, analize primare

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

* Reducerea criteriului de evaluare primar de eficacitate a fost superioară statistic. Î: interval de încredere; KM %: estimările Kaplan-Meier ale riscului cumulativ de incidență calculat la 900 zile; CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic.

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

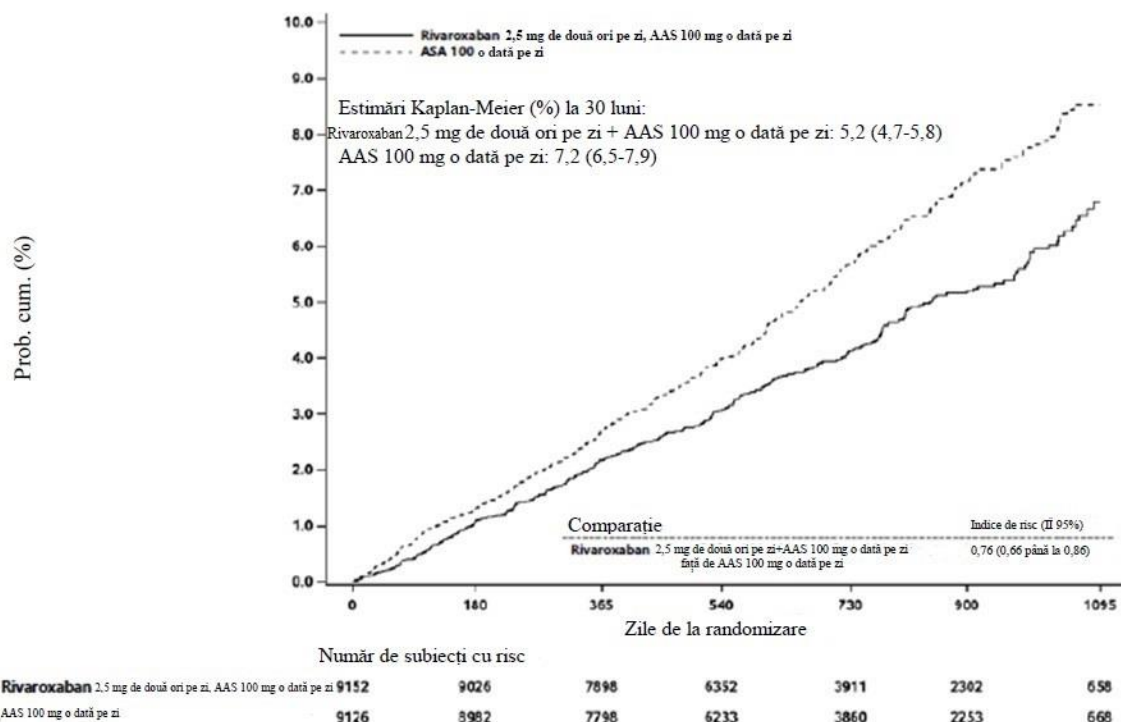
Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP ^{a)}		
	Rivaroxaban 2,5 de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (Cum. risk%)	AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (Cum. risk%)	Riscul Relativ (95% Î) Valoarea p ^{b)}
Hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Hemoragie letală	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Hemoragie simptomatică în organ vital (non-letală)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Hemoragie la nivelul locului intervenției chirurgicale care necesită reintervenție chirurgicală (non-letală, în afara unui organ vital)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Hemoragie care necesită spitalizare (non-letală, în afara unui organ vital, care nu necesită reintervenție chirurgicală)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
Cu ședere peste noapte	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
Fără ședere peste noapte	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
- Hemoragie gastrointestinală majoră	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
- Hemoragie intracraniană majoră	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

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

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

Î: interval de încredere; risc cum.: riscul cumulativ de incidență (estimări Kaplan-Meier) la 30 luni; ISTH: Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază.

Figura 2: Timpul până la prima apariție a criteriului de evaluare primar de eficacitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS



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

În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb **VOYAGER PAD**, 6564 pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxabanului plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta ≥ 50 de ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată, evidențiată prin toate din următoarele: clinic (de exemplu, limitări funcționale), anatomic (de exemplu, dovezi imagistice de BAP distală față de artera iliacă externă) și hemodinamic (indice gleznă-braț [ABI] $\leq 0,80$ sau indice deget de la picior-braț [TBI] $\leq 0,60$ pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI $\leq 0,85$ sau TBI $\leq 0,65$ pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor inferioare). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar dublu > 6 luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFG < 15 ml/minut.

Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta > 75 ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată mediană de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început imediat ce era posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10).

Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9).

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

Populația de studiu	Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice ^{a)}		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3286 n (Risc cum. %) ^{c)}	AAS 100 mg o dată pe zi N=3278 n (Risc cum. %) ^{c)}	Indice de risc (Î 95%) ^{d)}
Rezultatul primar de eficacitate ^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Accident vascular ischemic	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Deces din cauză CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ischemie acută a membrelor ^{d)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Amputație majoră de etiologie vasculară	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Rezultatul secundar de eficacitate			
Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Mortalitatea din orice cauză	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Evenimente TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

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

b) criteriul compus reprezentat de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces din cauză CV (deces din cauză CV și cauză necunoscută a decesului), ALI și amputație majoră de etiologie vasculară

c) se ia în considerare numai prima apariție a evenimentului aparținând rezultatului sub analiză în sfera de date de la un subiect

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

e) Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritm stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.

f) ischemia acută de membru este definită ca agravare bruscă, semnificativă, a perfuziei membrelor, fie cu nou deficit de puls, fie necesitând intervenție terapeutică (adică tromboliză sau trombectomie, sau revascularizare urgentă) și ducând la spitalizare

* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.

ALI: ischemie acută de membru inferior; Î interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

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

Populația de studiu	Pacienți după proceduri recente de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice ^{a)}		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3256 n (Risc cum. %) ^{b)}	AAS 100 mg o dată pe zi N=3248 n (Risc cum. %) ^{b)}	Indice de risc (Î 95%) ^{c)} Valoarea p ^{d)}
Hemoragie majoră TIMI (CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Hemoragie letală	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Hemoragie intracraniană	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Hemoragie manifestă asociată cu scăderea Hb ≥ 5 g/dl / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Hemoragie majoră conform ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Hemoragie letală	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Hemoragie neletală critică la nivel de organ	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic conform ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

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

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

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

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

BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul **COMMANDER HF** a inclus 5022 pacienți cu insuficiență cardiacă și boală arterială coronariană semnificativă (BAC) după o spitalizare cu insuficiență cardiacă decompensată (HF), pacienți care au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (N=2507) sau placebo, respectiv (N=2515). Durata totală medie a tratamentului în studiu a fost de 504 zile.

Pacienții trebuie să fi avut insuficiență cardiacă simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejeție ventriculară stângă (LVEF) de $\leq 40\%$ în decurs de un an de la înrolare. La momentul inițial, fracția de ejeție mediană a fost 34% (IQR: 28-38%) și 53% dintre subiecți au fost cu clasele III sau IV NYHA.

Analiza primară a eficacității (de exemplu, compusul tuturor cauzelor de mortalitate, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat diferența statistică semnificativă între grupul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul placebo cu un RR = 0,94 (95% ÎI: 0,84 – 1,05), $p=0,270$. Pentru mortalitatea de toate cauzele nu a existat diferență între rivaroxaban și placebo în numărul de evenimente (rata evenimentelor pe 100 pacient-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; 95% ÎI: 0,87 – 1,10; $p=0,743$). Rata evenimentelor pentru IM pe 100 pacient-ani (rivaroxaban vs placebo) a fost 2,08 vs 2,52 (RR= 0,83; 95% ÎI: 0,63 – 1,08; $p=0,165$) și pentru accident vascular cerebral rata evenimentelor pe 100 pacient-ani a fost 1,08 vs 1,62 (RR: 0,66; 95% ÎI: 0,47 - 0,95; $p=0,023$). Obiectivul primar de siguranță (de exemplu, compusul sângerării letale sau sângerare într-un spațiu critic cu potențial de dizabilitate permanentă) a apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și la 23 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo, respectiv (RR=0,80 95% ÎI: 0,43 – 1,49; $p=0,484$). A existat o creștere semnificativă a sângerării majore (clasificare conform ISTH) în grupul care a primit rivaroxaban comparativ cu grupul placebo (rata evenimente pe 100 pacient-ani: 2,04 vs 1,21, RR 1,68; 95% ÎI: 1.18 - 2.39; $p=0,003$).

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

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 amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 – 100 %) pentru comprimatul cu doza 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, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.

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

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

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.

Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatică 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.

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.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin.

Vârstnici

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatică superioare celor observate la pacienții mai tineri, cu valori medii ale ASC de aproximativ 1,5 ori mai mari, în principal din cauza 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 plasmatică ale rivaroxaban (mai puțin de 25 %). Nu este necesară ajustarea dozei.

Diferențe interetnice

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

Insuficiență hepatică

Pacienții cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creștere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ 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 clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-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).

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu SCA, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90 %) la 2 – 4 ore și la aproximativ 12 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 47 (13 - 123) și, respectiv, 9,2 (4,4 – 18) mcg/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 Emax. Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite pentru indicațiile în SCA și BAC/BAP 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 potențială și toxicitatea juvenilă.

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activității farmacodinamice 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 șobolan. 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 embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice

multiple, colorate) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite și modificări la nivelul placentei. În studiile pre și postnatale la șobolan, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hidroxiopropilceluloză
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză 3 cPs (E464)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Comprimatele zdrobite

Comprimatele zdrobite sunt stabile în apă sau piure de mere timp de 4 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al

Mărimi de ambalaj: 56, 98 sau 100 comprimate filmate.

Un blister poate conține 10 sau 14 comprimate filmate, în funcție de mărimea de ambalaj.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de Xiltess pot fi zdrobite și introduse în 50 ml de 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. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea acestui medicament.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14880/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023