

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XABOPLAX 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 29 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare roșu deschis, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 8,6 mm ± 0.2 mm, inscripționate cu „10” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea șoldului sau a genunchiului

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

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

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

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat rivaroxaban și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obișnuit.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și EP

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

Durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie luată în considerare la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori majori de risc tranzitoriu (adică chirurgie majoră recentă sau traumă). Durata mai lungă de terapie trebuie luată în considerare la pacienții cu TVP sau EP provocată, necorelată cu factori majori de risc tranzitoriu, TVP sau EP neprovocată sau cu antecedente de TVP sau EP recurente.

Atunci când este indicată o prevenție prelungită a TVP și EP recurente (după terminarea terapiei, de cel puțin 6 luni 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, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau care au dezvoltat TVP sau EP recurentă în timpul tratamentului de prevenție prelungită cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare administrarea unei doze de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și selecția dozei trebuie individualizate după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului împotriva riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

	Perioadă	Doza	Doza totală zilnică
Tratamentul și prevenirea recurenței TVP și EP	Ziua 1 - 21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP și EP	După terminarea terapiei cu cel puțin 6 luni 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 schimbarea dozei de la 15 mg la 20 mg după ziua 21, este disponibil un pachet de inițiere a tratamentului cu rivaroxaban pentru primele 4 săptămâni pentru tratamentul TVP/EP.

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

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

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

Pentru pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței, tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și tratamentul cu rivaroxaban trebuie inițiat odată ce raportul internațional normalizat (INR) este $\leq 2,5$.

Atunci când se efectuează schimbarea terapiei pacienților de la utilizarea AVK la utilizarea rivaroxaban, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

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

Pe parcursul trecerii de la rivaroxaban 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 faptul că rivaroxaban poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban 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 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. La întreruperea administrării rivaroxaban, 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).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

La pacienții cărora li se administrează parenteral un anticoagulant, se întrerupe administrarea parenterală a anticoagulantului și se începe administrarea rivaroxaban 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 rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

Administrarea pe cale parenterală a primei doze de anticoagulant se efectuează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

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, rivaroxaban 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).

- Pentru prevenirea TEV, la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea șoldului sau a genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei comparative cu doza recomandată (vezi pct. 5.2).
La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min), pacienții trebuie tratați cu doza de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, atunci când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi, dacă se consideră ca riscul de sângerare depășește riscul de recurență a TVP și EP. Recomandarea pentru utilizarea de 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost studiată în acest context 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.

Insuficiență hepatică

Rivaroxaban 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).

Pacienți vârstnici

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

Greutate corporală

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

Diferențe legate de sex

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 10 mg comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date, prin urmare, rivaroxaban 10 mg comprimate nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

Rivaroxaban poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Zdrobirea comprimatelor

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

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde gastrice (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 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 cu ciroză 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 trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi

pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerare gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruații abundente) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte și pentru a cuantifica relevanța clinică a sângerărilor evidente, putând fi astfel monitorizate.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri 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). La pacienții cărora li se administrează rivaroxaban pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină cu privire la expunere, în situații excepționale, când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației plasmatică de rivaroxaban împreună cu o determinare calibrată cantitativă de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

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

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

Rivaroxaban 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 plasmatică de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc 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 plasmatică 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 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și 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 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. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal 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 în tromboprofilaxie la pacienții la care s-a efectuat recent o înlocuire a valvei aortice transcaterere (TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxaban oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți.

Tratamentul cu rivaroxaban nu este recomandat pentru acești pacienți.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), inclusiv rivaroxaban, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții triplu pozitivi (pentru anticoagulant lupus, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu AOAD ar putea fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia antagonistă cu vitamina K.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

În studiile clinice intervenționale, eficacitatea și siguranța administrării rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru fracturi de șold.

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

Rivaroxaban nu este recomandat ca și 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 a fost stabilită în aceste situații clinice.

Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în caz de 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.

Se ia 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 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).

Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare a

rivaroxabanului. 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.

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

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 10 mg 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 sindromul DRESS, în asocieră cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la 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.

Informații cu privire la excipienți

XABOPLAX 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 comprimat filmat, 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 rivaroxaban nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai protezei 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. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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

pacienții cu risc ridicat.

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} . 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).

Trebuie evitată administrarea concomitentă 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 nivelurile de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.

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

ISRS / IRSN

Ca și în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN datorită efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în programul clinic cu rivaroxaban, s-au observat rate numerice mai mari ale sângerărilor majore sau nemajore 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 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 mai 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 plasmatiche ale rivaroxaban. Prin urmare, 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. Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametri de laborator

Parametri de coagulare (de exemplu TP, aPTT, HepTest (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 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 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 pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți din două studii de fază II și două 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 tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), embolismului pulmonar (EP) și prevenirea recurenței	67904	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 emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS	47 luni

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu BAC / BAP		sau 10 mg în monoterapie	
	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 complete de fază III la adulți și copii și adolescenți

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea trombolismului venos (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea 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 copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și 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 pacienții 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 cu rivaroxaban, toate evenimentele hemoragice sunt colectate, raportate și evaluate.

** În studiul COMPASS, există o incidență scăzută a anemiei, deoarece a fost aplicată o abordare selectivă a colectării 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 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau din timpul utilizării după punerea pe piață* și din două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienții 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				
Tulburări gastro-intestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree,	Xerostomie			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
vărsături ^A				
Tulburări hepatobiliare				
Creștere a valorii transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a bilirubinei, creștere a fosfatazei alcaline din sânge ^A , creștere a GGT ^A	Icter, bilirubina conjugată crescută (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (incluzând 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 creștere a 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 protezarea 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 pacienții după un SCA (ca urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

* A fost aplicată o abordare selectivă pre-specifică a colectării evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu au fost identificate reacții adverse noi la medicament, după analiza acestor studii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pe baza modului farmacologic de acțiune, utilizarea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ocultă la nivelul oricărui țesut sau organ, cu inducerea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) variază în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Abordarea terapeutică a sângerării”). În studiile clinice, hemoragiile la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare incluzând sângerări vaginale anormale sau menstruații abundente) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru a detecta hemoragii oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, pentru a fi astfel urmărite. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent 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, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru observarea complicațiilor hemoragice sau a altor reacții adverse (vezi pct. „Abordarea terapeutică a sângerării”). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatic medii, datorită 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.

Abordarea terapeutică a 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, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii factorului Xa (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie 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 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. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatic, 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 al factorului Xa, cu selectivitate crescută, 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 plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă este utilizat pentru testare Neoplastin. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienții supuși unor intervenții ortopedice majore, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valorile bazale înaintea intervenției chirurgicale 12–15 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 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

Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea șoldului sau genunchiului

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban în prevenirea TEV, și anume tromboză venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolie pulmonară (EP), la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare. Peste 9500 pacienți (7050 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2531 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluați în studiile clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, din programul RECORD.

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

În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 4), rivaroxaban a redus în mod semnificativ incidența TEV totale (orice TVP simptomatice sau depistate la flebografie, EP fără evoluție letală și decese) și TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluție letală și cazurile de deces asociate cu TEV), reprezentând criterii finale primare și secundare pre-definite de evaluare a eficacității. În plus, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatice (TVP simptomatică, cazurile de EP fără evoluție letală și cazurile de deces asociate cu TEV) a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină.

Criteriul final principal privind siguranța, hemoragia majoră, a prezentat incidente comparabile la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban 10 mg, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină 40 mg.

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

	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3
Populația din studiu	4541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold	2509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold	2531 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de genunchi
Doza și durata	Rivaroxaba Enoxaparină n 10 mg o nă 40 mg o p	Rivaroxaba Enoxaparină n 10 mg o ă 40 mg o p	Rivaroxaba Enoxaparină n 10 mg o ă 40 mg o p

tratamentul ui după intervenție	dată pe zi 35 ± 4 zile	dată pe zi 35 ± 4 zile		dată pe zi 35 ± 4 zile	dată pe zi 12 ± 2 zile		dată pe zi 12 ± 2 zile	dată pe zi 12 ± 2 zile	
TEV totală	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
TEV majoră	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV simptomati că	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Sângerări majore	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

În plus față de programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare (XAMOS) la 17413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte metode tromboprolifacice farmacologice (standard de îngrijire) în cadrul real de zi cu zi. TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban (n = 8778) și la 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul standard de îngrijire (n = 8635; raportul riscurilor 0,63; 95% ÎI 0,43 – 0,91); populația de siguranță). Sângerările majore au apărut la 35 (0,4%) și 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile de tratament cu rivaroxaban și din cel standard de îngrijire (raportul riscurilor 1, 10; 95% ÎI 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor randomizate pivot.

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și EP

Programul clinic cu rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în tratamentul inițial și continuu al TVP și EP acute și prevenirea recurenței.

Peste 12800 de pacienți au fost studiați în patru studii clinice randomizate controlate de fază III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și, în plus, a fost efectuată o analiză globală predefinită a studiilor Einstein TVP și Einstein EP. Durata totală a tratamentului combinat în toate studiile a fost de până la 21 de luni.

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

În tratamentul inițial de 3 săptămâni pentru TVP acută, rivaroxaban 15 mg a fost administrat de două ori pe zi. Acesta a fost urmat de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

În studiul Einstein PE, 4832 de pacienți cu EP acută au fost studiați pentru tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

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

În studiul Einstein DVT și Einstein PE, regimul de tratament cu comparator a constatat în administrarea enoxaparinei timp de cel puțin 5 zile în asociere cu tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K, până când PT / INR s-a situat în intervalul terapeutic ($\geq 2,0$). Tratamentul a fost continuat cu un antagonist al vitaminei K cu ajustarea dozelor pentru a menține valorile PT / INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension, 1197 de pacienți cu TVP sau EP au fost studiați pentru prevenirea recurenței TVP și EP. Durata tratamentului a fost de 6 sau 12 luni suplimentare la pacienții care au

efectuat 6-12 luni de tratament pentru tromboembolismul venos, în funcție de aprecierea clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile Einstein DVT, PE și Enstein Extension au utilizat aceleași rezultate cu privire la criteriile principale și secundare predefinite de evaluare a eficacității. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost TEV recidivantă simptomatică definită ca și compozit al TVP recurent sau EP letal sau neletal. Criteriul secundar de evaluare a eficacității a fost definit ca fiind compozit din TVP recurent, EP neletal și mortalitate de toate cauzele.

În studiul Einstein Choice, au fost studiați 3396 de pacienți cu TVP simptomatic confirmat și / sau cu EP care au încheiat 6-12 luni de tratament cu anticoagulant pentru a preveni EP letală sau TVP/PE recurentă neletală. Pacienții cu indicație pentru administrarea continuă de anticoagulante au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data randomizării individuale (mediană: 351 zile). Administrarea de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi a fost comparată cu utilizarea dozei de 100 mg acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost TEV recidivantă simptomatică definită ca un compozit din TVP recurent sau PE letal sau neletal.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban nu este inferior enoxaparinei / AVK pentru rezultatul cu privire la criteriul principal de evaluare a eficacității ($p < 0,0001$ (test pentru non-inferioritate); Rata de Risc (RR): 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (test pentru superioritate). Beneficiul clinic net pre-specificat (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 nominală $p = 0,027$) în favoarea rivaroxabanului. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie de tratament de 189 de zile, și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în perioadele de 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurente ($P = 0,932$ 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.

Tabel 5. Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza a III-a Einstein DVT

Populația de studiu	3449 de pacienți cu tromboză venoasă acută profundă simptomatică	
Doza și durata tratamentului	Rivaroxaban ^a 3,6 sau 12 luni N= 1731	Enoxaparină/VKA ^b 3,6 sau 12 luni N=1718
TEV simptomatică recurentă*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP simptomatică recurentă	20 (1,2%)	18 (1%)
TVP simptomatică recurentă	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/deces unde 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 hemorgice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^aRivaroxaban 15 mg de două ori pe zi, timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi

^bEnoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă și urmată de VKA

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

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior 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 (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 (ÎI 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 zile și 57%, 62% și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru 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 cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 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 cu 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 cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405)) cu un RR de 0,493 (ÎI 95%, 0,308 – 0,789).

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

Populația de studiu	4832 de pacienți cu EP simptomatică acută	
Doza și durata tratamentului	Rivaroxaban^a 3,6 sau 12 luni N= 2419	Enoxaparină/VKA^b 3,6 sau 12 luni N=2413
TEV simptomatică recurentă*	50 (2,1%)	44 (0,8%)
EP simptomatică recurentă	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP simptomatică recurentă	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (< 0,1%)
EP letală/deces unde EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemorgice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^aRivaroxaban 15 mg de două ori pe zi, timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi

^bEnoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă și urmată de AVK

* $p < 0,0026$ (non-inferioritate la un HR prespecificat de 2,0); RR: 1,123 (0,7493-1,684)

A fost efectuată o analiză globală predefinită a rezultatului studiilor Einstein DVT și PE (vezi Tabelul 7),

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza comună a fazei III din studiile Einstein DVT și Einstein PE

Populația de studiu	8281 de pacienți cu TVP sau EP simptomatică acută	
Doza și durata tratamentului	Rivaroxaban^a 3, 6 sau 12 luni N=4150	Enoxaparin/VKA^b 3, 6 sau 12 luni N=4131
TEV simptomatică recurentă*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
EP simptomatică recurentă	43 (1.0%)	38 (0.9%)
TVP simptomatică recurentă	32 (0.8%)	45 (1.1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)

EP letală/deces unde 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 hemorgice majore	40 (1.0%)	72 (1.7%)

^aRivaroxaban 15 mg de două ori pe zi, timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi

^bEnoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă și urmată de AVK

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

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

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

Populația de studiu	1197 de pacienți cu tratament continuu și prevenirea tromboembolismului venos recurent	
Doza și durata tratamentului	Rivaroxaban ^a 6 sau 12 luni N=602	Placebo 6 sau 12 luni N=594
TEV simptomatică recurentă*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
EP simptomatică recurentă	2 (0.3%)	13 (2.2%)
TVP simptomatică recurentă	5 (0.8%)	31 (5.2%)
EP letală/deces unde EP nu poate fi exclusă	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Evenimente hemorgice majore	4 (0.7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5.4%)	7 (1.2%)

^a Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul Einstein Choice (Tabelul 9), atât rivaroxaban 20 mg, cât și rivaroxaban 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 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III a studiului Einstein Choice

Populația de studiu	3396 de pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent		
Doza	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1131
Durata tratamentului mediu [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile

TEV simptomatică recurentă	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
EP simptomatică recurentă	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
TVP simptomatică recurentă	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
EP letală/deces unde 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 mortalitatea de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților la momentul inițial, 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 la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurente și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (Î 95% 0,40-1,50), 0,91 (Î 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (Î 95% 0,24-1,07).

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

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

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc ridicat

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 acordat o derogare de la 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 plasmatiche 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 forma farmaceutică de comprimat la 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 liniară la valori ale dozelor de până la aproximativ 15 mg administrate 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%, cu excepția zilei în care se desfășoară intervenția chirurgicală și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70%).

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 administrat sub formă de granule 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 unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg.

Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

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.

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/oră, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanță cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban 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.

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 din cauza scăderii clearance-ului total (aparent) 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.

Diferențe interetnice

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.

Insuficiență hepatică

Pacienții adulți cu ciroză 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 cu ciroză 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 cu ciroză cu insuficiență hepatică clasa 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 de farmacocinetică la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de 10 mg o dată pe zi de rivaroxaban pentru prevenirea TEV, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90%) la 2 – 4 ore și la aproximativ 24 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 101 (7 - 273) și respectiv 14 (4 – 51) 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 E_{max} . Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelor stabilite la subiecții sănătoși. La pacienți, valorile inițiale ale factorului Xa și TP au fost influențate de intervenția chirurgicală, rezultând o diferență în panta concentrație – TP, între ziua succesivă intervenției chirurgicale și starea de echilibru.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de profilaxie primară a TEV nu au fost stabilite.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate 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 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 șobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Laurilsulfat de sodiu

Lactoză
Poloxamer 188
Celuloză microcristalină (E 460)
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu (E 470b)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Filmul comprimatului:

Hipromeloză 2910 (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Oxid roșu de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Comprimate zdrobite

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PE-PVDC/Al conținând 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 98 sau 100 comprimate filmate sau cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 42 x 1, 56 x 1, 98 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate.

Cutii cu flacoane din PEÎD cu capac cu filet din polipropilenă (PP), cu închidere securizată pentru copii, conținând 56, 100 sau 112 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie aruncat în conformitate cu cerințele locale.

Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și dizolvate în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică după confirmarea poziționării gastrice a sondei. Apoi, sonda trebuie irigată cu apă. Deoarece absorbția rivaroxabanului depinde de locul de eliberare a substanței active, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal de stomac, deoarece aceasta poate duce la o absorbție redusă și, prin urmare, la o expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea comprimatelor de 10 mg.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15231/2023/01-23

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023