

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XABOPLAX 15 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 22 mg de lactoză, vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare roșie, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 5,6 mm ± 0.2 mm, inscripționate cu „15” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți

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

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

##### Copii și adolescenți

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la adulți*

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

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

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 recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

#### *Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și EP la adulți*

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

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată 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).

	<b>Perioadă</b>	<b>Schema de dozare</b>	<b>Doza totală zilnică</b>
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 PE	După terminarea terapiei cu cel puțin 6 luni pentru TVP sau PE	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 administreze 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.

#### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*

Tratamentul cu rivaroxaban la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial cu administrare parenterală (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată în funcție de greutatea corporală.

- Greutate corporală între 30 - 50 kg:  
Se recomandă o doză zilnică de 15 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutate corporală de 50 kg sau peste:

- Se recomandă o doză zilnică de 20 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru rivaroxaban sub formă de granule pentru suspensie orală.

Greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza trebuie revizuită în mod regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor greutății corporale.

Tratamentul trebuie continuat cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni, atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu există date disponibile la copii care să susțină o reducere a dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă, față de riscul potențial de sângerare.

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil după ce este observată omiterea, însă numai în aceeași zi. Dacă acest lucru nu este posibil, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu următoarea doză, conform prescripției. Pacientul nu trebuie să ia două doze pentru a compensa doza omisă.

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

Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este  $\leq 3,0$ .

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la copii și adolescenți: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea 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).

#### *Copii și adolescenți*

Copiii care trec de la terapia cu rivaroxaban la utilizarea de AVK trebuie să continue administrarea de rivaroxaban timp de 48 de ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă, trebuie determinate valoarea INR înainte de administrarea următoarei doze programate de rivaroxaban. Se recomandă continuarea administrării concomitente de rivaroxaban și AVK până când INR este  $\geq 2,0$ . Odată ce administrarea de rivaroxaban este întreruptă, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la 24 de ore după ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

#### *Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*

La pacienții adulți și copii și adolescenți 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*

Se întrerupe tratamentul cu rivaroxaban și se administrează prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

###### *Adulți*

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

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

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

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

###### *Copii și adolescenți*

- Copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară ajustarea dozei, pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2).
- Copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): rivaroxaban nu este recomandat, deoarece nu sunt disponibile date clinice (vezi pct. 4.4).

##### 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). Nu sunt disponibile date clinice referitoare la copiii cu insuficiență hepatică.

##### Pacienți vârstnici

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

##### Greutate corporală

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

Pentru copii și adolescenți, doza este determinată în funcție de greutatea corporală.

##### Diferențe legate de sex

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

### Pacienții supuși cardioversiei

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

Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu rivaroxaban trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții, confirmarea că administrarea rivaroxaban la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de inițiere și de durată a tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

### Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la care s-a efectuat o ICP (intervenție coronariană percutanată) cu implantare de stent

Există o experiență limitată de administrare a unei doze reduse de rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (sau 10 mg rivaroxaban o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30-49 ml / minut]) în plus față de un inhibitor P2Y12 timp de maxim 12 luni la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulante orale și la care s-a efectuat ICP cu implantare de stent (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicațiile de prevenire a accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu există date disponibile. Prin urmare, nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

### Mod de administrare

#### Adulți

Administrare orală.

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

#### Zdrobirea comprimatelor

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul care conține rivaroxaban poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor zdrobite de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.

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

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

Administrare orală.

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

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau varsă în decurs de 30 de minute de la administrarea dozei, trebuie administrată o nouă doză. Cu toate acestea, dacă pacientul varsă la mai mult de 30 de minute după administrare, doza nu trebuie readministrată și următoarea doză trebuie luată conform programului.

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a furniza o fracțiune dintr-o doză de comprimat.

#### Zdrobirea comprimatelor

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

Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când sunt prescrise doze de 15 mg sau 20 mg rivaroxaban, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea acestuia cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrare orală.

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

### 4.3 Contraindicații

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau 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 clinic semnificativ, 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 hemoragiile 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). 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 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 plasmatiche de rivaroxaban împreună cu o determinare calibrată cantitativă de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Există date limitate la copiii cu tromboză venoasă cerebrală și sinusală care au o infecție a SNC (vezi

pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

#### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatice 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 la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban nu este recomandat copiilor și adolescenților cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

#### 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 plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creșterea riscului de sângerare. Nu sunt disponibile date clinice la copiii cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (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 afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat 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 transcateretere (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. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la 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 2-glicoproteină I), tratamentul cu AOAD ar putea fi asociat cu rate crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

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

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

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

Rivaroxaban 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 puncție 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 15 mg.

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. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut și ar trebui să fie comparat față de urgența unei proceduri de diagnosticare.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2x timpul de înjumătățire plasmatică de la ultima administrare de rivaroxaban, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 ore la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore. Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copii care se află sub tratament cu rivaroxaban. În astfel de cazuri, se întrerupe administrarea de rivaroxaban și se va lua în considerare administrarea parenterală a unui anticoagulant cu durată scurtă de acțiune.

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

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 15 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 crește riscul 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 asocieri 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**

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

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

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

Este de așteptat ca substanțele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puțin concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC și o creștere de 1,4 ori a  $C_{max}$  pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu claritromicină este puțin probabil 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. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil 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  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil 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

Similar 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 al acestora asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate 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 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 plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

#### Alte tratamente concomitente

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

#### Parametrii de laborator

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

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

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera fetoplacentară, 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 o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat apariția de sincopă (frecvență: mai puțin frecvente) și amețală (frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doza ajustată în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și 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
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu BAC / BAP	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrat concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\*Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (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**

<b>Indicație</b>	<b>Orice hemoragie</b>	<b>Anemie</b>
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

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la adulți și copii și adolescenți sunt prezentate în tabelul 3 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

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

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

rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

foarte rare ( $< 1/10000$ )

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

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

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> trombocitopenie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
<b>Tulburări oculare</b>				
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)				
<b>Tulburări cardiace</b>				
	Tahicardie			
<b>Tulburări vasculare</b>				
Hipotensiune arterială, hematom				
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				
Epistaxis, hemoptizie				
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor service ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline din sânge <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază,		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		hepatită (incluzând afectare hepatocelulară)		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				
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	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				
Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (incluzând creștere a creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scădere a tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creștere a LDH-ului <sup>A</sup> , creștere a valorilor lipazei <sup>A</sup> , creștere a valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>				

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, 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 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare incluzând sângerări vaginale anormale sau menstruații abundente) și anemie au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru a detecta hemoragiile 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 induse de anemie, 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.

#### Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele de siguranță din două studii clinice de fază II și un studiu clinic de fază III, deschise, controlate activ, efectuate la copii și adolescenți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost, în general, similare între rivaroxaban și comparator la diferitele grupe de vârstă pediatrică. În general, profilul de siguranță la cei 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent în toate subgrupele de vârstă, deși evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți.

La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecvent, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat menoragie la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatriche. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate



Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

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

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

##### Abordarea terapeutică a sângerării

În cazul 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 este de aproximativ 5 - 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat utilizând modelarea de farmacocinetică populațională (popPK) este mai scurt (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 adulții și copiii 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 avut în vedere 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 adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă. Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane 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 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 plasmatice (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

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

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).

### *Copii și adolescenți*

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă aproape de 1. Pot apărea discrepante individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative calibrate, exprimate în μg/l (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele de

concentrații plasmatiche observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimente privind siguranța.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

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

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

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

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

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

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ROCKET AF**

<b>Populația studiului</b>	<b>Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară</b>		
<b>Dozele tratamentului</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)</b>	<b>Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)</b>	<b>Riscul relativ (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate</b>
	<b>Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)</b>	<b>Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)</b>	
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accident vascular cerebral, embolie	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03)

Populația studiului	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic			0,158
Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

Populația studiului	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată)  Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)  Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Riscul relativ (ÎÎ 95%) valoarea-p
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Evenimente hemoragice majore	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Deces determinat de hemoragie*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sângerare la nivelul unui organ vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemoragie intracraniană*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Scădere a hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritrocitară sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante din punct de vedere clinic	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Alte cauze de deces	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populația pentru analiza siguranței, în tratament

\* Semnificativ nominal

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjudecarea centrală a rezultatelor, care au inclus evenimente tromboembolice și hemoragii majore. Au fost înrolați 6.704 de

pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în condiții reale.

Scorul mediu CHADS<sub>2</sub> a fost de 1,9 și HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

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

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

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 162000 de pacienți din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata de evenimente pentru accidentul ischemic la 100 pacient-ani a fost de 0,70 (ÎI 95% 0,44 – 1,13). Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,43 (ÎI 95% 0,31 – 0,59) pentru hemoragiile intracraniene, de 1,04 (ÎI 95% 0,65 – 1,66) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,53) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,40 (ÎI 95% 0,25 – 0,65) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### Pacienții supuși cardioversiei

Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1504 de pacienți (tratați anterior cu anticoagulant oral sau pacienți naivi) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Obiectivul principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și moarte de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, ÎI 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Obiectivul principal de siguranță (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul AVK (n=499) (RR 0,76; ÎI 95% 0,21-2,67; populația evaluată pentru siguranță). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK, în cardioversie.

#### Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la care s-a efectuat o intervenție ICP cu implantare de stent

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

Grupul 1 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) în asociere cu un inhibitor P2Y<sub>12</sub>. Grupul 2 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu DTAP (dublă terapie antiplachetară, de exemplu clopidogrel 75 mg [sau un alt inhibitor P2Y<sub>12</sub>] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă. Grupul 3 de pacienți a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

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

hemoragie semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

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

#### *Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și EP*

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

Au fost studiați mai mult de 12800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiul Einstein DVT, Einstein EP, Einstein Extension și Einstein Choice) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein EP. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

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

Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-a administrat doza de 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-a administrat doza de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

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

Pentru tratamentul inițial al EP acute s-a administrat doza de 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu administrarea dozei de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

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

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

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

În studiul Einstein Choice, 3396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

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

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului principal de evaluare a eficacității ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul principal de evaluare a eficacității plus evenimente hemoragice

major) s-a raportat cu un risc relativ de 0,67 (Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală p = 0,027) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată destinată. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă (P = 0,932 pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

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

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

<b>Populația studiului</b>	<b>3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică</b>	
<b>Dozele și durata tratamentului</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1731</b>	<b>Enoxaparină/AVK<sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1718</b>
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

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

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau 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(Î 95%, 0,308 – 0,789).

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

Populația studiului	4832 pacienți cu o EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 2413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și siguranță din analiza comună studiilor de fază III Einstein TVP și Einstein PE**

Populația studiului	8281 pacienți cu o TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata tratamentului	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau relevantă din punct de vedere clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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



\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un risc relativ premenționat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 9) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

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

Populația studiului	1197 pacienți cu tratament continuu și prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata tratamentului	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/Deces pentru care nu poate fi exclusă EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie majoră și non-majoră relevantă din punct de vedere clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul Einstein Choice (vezi Tabelul 10), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește obiectivul 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 10: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III a studiului Einstein Choice**

Populația studiului	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	AAS 100 mg o dată pe zi N=1131
Durata tratamentului mediu [interval intercvartile]	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 (0,0%)	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 simptomatică recurentă sau sângerări majore (beneficiu clinic net)	23 (2,1%) <sup>+</sup>	17 (1,5%) <sup>++</sup>	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)

<sup>+</sup> Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi vs AAS 100 mg o dată pe zi; RR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominal)

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

În plus față de programul EINSTEIN de fază III, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice toată cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (ÎÎ 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (ÎÎ 95% 0,54 - 1,54) și respectiv 0,51 (ÎÎ 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 (ÎÎ 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (ÎÎ 95% 2,11 – 2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (ÎÎ 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (ÎÎ 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (ÎÎ 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (ÎÎ 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

#### Copii și adolescenți

#### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți

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

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți pediatrici (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată. Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și respectiv 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au fost copii cu TVCS cu vârsta mai mică de 6 luni în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

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

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

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

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

**Tabelul 11: Rezultate de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

<b>Eveniment</b>	<b>Rivaroxaban N=335*</b>	<b>Comparator N=165*</b>
TEV recurentă (criteriu final principal de eficacitate)	4 (1.2%, ÎI 95% 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, ÎI 95% 1.2% - 6.6%)

Criteriu compus: TEV recurent simptomatic + deteriorare asimptomatică la imagistica repetată	5 (1.5%, ÎÎ 95% 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, ÎÎ 95% 1.6% – 7.6%)
Criteriu compus: TEV recurent simptomatic + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6.3%, ÎÎ 95% 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, ÎÎ 95% 7.3% – 17.4%)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38.2%, ÎÎ 95% 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, ÎÎ 95% 19.8% - 33.0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1.2%, ÎÎ 95% 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, ÎÎ 95% 2.0% - 8.4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0.3%, ÎÎ 95% 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, ÎÎ 95% 0.0% – 3.1%)

\*FAS= set complet de analiză, toți copiii randomizați

**Tabelul 12: Rezultate de siguranță la sfârșitul perioadei principale de tratament**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Comparator N=162*</b>
Criteriu compus: Sângerare majoră + CRNMB (rezultat primar de siguranță)	10 (3.0%, ÎÎ 95% 1.6% - 5.5%)	3 (1.9%, ÎÎ 95% 0.5% - 5.3%)
Hemoragie majoră	0 (0.0%, ÎÎ 95% 0.0% - 1.1%)	2 (1.2%, ÎÎ 95% 0.2% - 4.3%)
Orice tratament de urgență a sângerării	119 (36.2%)	45 (27.8%)

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

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxaban a fost în mare măsură similar la populația de copii cu TEV și populația de adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția de subiecți cu orice sângerare a fost mai mare în populația de TEV la copii, comparativ cu populația de adulți cu TVP/EP.

#### Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc ridicat

Într-un studiu multicentric randomizat, sponsorizat de către investigator, cu obiectiv final nedefinit, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc ridicat pentru evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost încheiat prematur după înscrierea a 120 de pacienți din cauza unui exces de evenimente în rândul pacienților cărora li s-a administrat rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. La 59 de pacienți aleși aleatoriu s-a administrat rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) <50 ml / min) și la 61 s-a administrat warfarină (INR 2.0- 3.0). Evenimente tromboembolice au avut loc la 12% dintre pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcturi miocardice). Nu s-au raportat evenimente la pacienții tratați cu warfarină. Sângerări majore au avut loc la 4 pacienți (7%) din grupul tratat cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Copii și adolescenți

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Următoarele informații se bazează pe datele obținute la adulți.

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

Datorită ratei reduse de absorbție, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiții de repaus alimentar. Când comprimatele de rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție aproape completă și o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Comprimatele de rivaroxaban 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

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

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

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban 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.

### *Copii și adolescenți*

Copiiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. Nu sunt disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel încât nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente. Rivaroxaban 15 mg comprimate trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

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

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind legarea rivaroxaban de proteinele plasmatiche specifice copiilor. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă a rivaroxaban la copii.

Vs estimată prin modelarea FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban este dependentă de greutatea corporală și poate fi descrisă cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

### Metabolizare și eliminare

La adulți, 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.

### *Copii și adolescenți*

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

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

#### *Pacienți vârstnici*

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

#### *Greutate corporală diferită*

La adulți, valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatiche ale rivaroxaban (mai puțin de 25%). Nu este necesară ajustarea dozei. La copii, dozele de rivaroxaban sunt stabilite în funcție de greutatea corporală. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

#### *Diferențe interetnice*

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

O analiză exploratorie nu a evidențiat diferențe interetnice relevante în expunerea la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația pediatrică generală respectivă.

#### *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).

Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

#### *Insuficiență renală*

La adulți, 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. XABOPLAX trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Date de farmacocinetică la pacienți

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

La copii și adolescenți cu TEV acut care sunt tratați cu rivaroxaban cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală, ceea ce duce la o expunere similară cu cea la pacienții adulți cu TVP tratați cu o doză de 20 mg o dată pe zi, concentrațiile medii geometrice (interval de 90%) la intervale de timp de prelevare reprezentând aproximativ concentrațiile plasmatice maxime și minime în timpul intervalului dintre administrarea dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabel 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval 90%)) ai concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru a rivaroxaban (mcg/l) în funcție de schema terapeutică și de vârstă**

<b>Intervale de timp</b>								
<b>o.d.</b>	<b>N</b>	<b>12 - &lt; 18 ani</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 ani</b>				
2,5-4 ore post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ore post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt; 12 ani</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 ani</b>		
2.5-4 ore post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 ore post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere - &lt; 2 ani</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 ani</b>	<b>N</b>	<b>Naștere - &lt; 0,5 ani</b>
0,5-3 ore post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 ore post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = o dată pe zi, b.i.d. = de două ori pe zi, t.i.d. de trei ori pe zi, n.c. = necalculat

Valorile sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul statisticilor (LLOQ = 0,5 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 liniar a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelor stabilite la subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate au fost determinate în principal de activitatea farmacodinamică exagerată a rivaroxaban. La șobolan, concentrațiile plasmatică 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 plasmatică 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.



Rivaroxaban a fost testat la șobolani tineri, cu o durată de tratament de până la 3 luni, începând cu ziua 4 post-natală, arătând o creștere independentă de doză a incidenței hemoragiei periinsulare. Nu a fost observată nicio dovadă de toxicitate specifică pentru organul țintă.

## **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 fer (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. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban zdrobit de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimentare enterală.

**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**

15232/2023/01-23

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

Data primei autorizări: Decembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023