



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: RIVAROXABANUM

#### INDICAȚII:

- *Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți*
- *Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente*

Data depunerii dosarului

06.03.2024

Numărul dosarului

7530

PUNCTAJ: 100



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RIVAROXABANUM

1.2. DC: Xanirva 10 mg capsule; Xanirva 15 mg capsule; Xanirva 20 mg capsule

1.3 Cod ATC: B01AF01

1.4 Data eliberării APP: Mai 2020

1.5. Deținătorul de APP: ZENTIVA K.S., Republica Cehă

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>capsulă</b>	<b>capsulă</b>	<b>capsulă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>20 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>	<b>orală</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 30 caps. (2 ani)</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 606/28.06.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 30 caps. (2 ani)</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>	<b>Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>20 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>207,52</b>	<b>609,22</b>	<b>609,22</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>6,91</b>	<b>6,21</b>	<b>6,21</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicațiile terapeutice :

- Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți.
- Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente.



### Doze și mod de administrare

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

Doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, care este, de asemenea, doza maximă recomandată. Tratamentul cu Xanirva trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Xanirva 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 a EP*

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

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau 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 profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții, la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xanirva 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xanirva 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie individualizate, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie.

**Tabelul 1: Schema de tratament**

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

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



Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi, pacientul trebuie să ia imediat Xanirva și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

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

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xanirva când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

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

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

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

La pacienții la care se face trecerea de la Xanirva 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 Xanirva concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de Xanirva. La întreruperea administrării Xanirva, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze.

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

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xanirva 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 Xanirva la anticoagulante administrate parenteral*

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

#### Mod de administrare

Xanirva este destinat administrării orale. Capsulele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

### *Desfacerea capsulelor*

La pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, conținutul capsulei de Xanirva poate fi amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare, putând fi astfel administrat pe cale orală. Conținutul capsulei de Xanirva poate fi administrat și prin sonde nazogastrice.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### ***Insuficiență renală***

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

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

*La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut): pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în acest studiu clinic.*

*Atunci când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.*

#### ***Insuficiență hepatică***

*Xanirva este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasele Child Pugh B și C.*

#### ***Vârstnici***

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei.*

#### ***Greutate corporală***

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei.*

#### ***Diferențe legate de sex***

*Nu sunt necesare ajustări ale dozei.*

#### ***Copii și adolescenți***

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

### **Mecanism de acțiune**

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa.

Rivaroxaban este un inhibitor direct, cu selectivitate crescută, al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrare orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

## Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RIVAROXABANUM și DC Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule pentru indicațiile terapeutice:

- „Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți
- Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.

## Eficacitate și siguranță clinică

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

Programul clinic pentru 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, 14264 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 a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC.

În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți pe rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 pe warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; 95% ÎI, 0,66 la 0,96;  $P < 0,001$  pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 pacienți tratați cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 pacienți tratați cu warfarină (2,42%

pe an) (RR 0,88; 95% ÎI, 0,74 - 1,03; P <0,001 pentru non-inferioritate; P = 0,117 pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT sunt afișate în Tabelul 2.

La pacienții din grupul tratat cu 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 pătrimea cea mai mare față de centru, Riscul Relativ (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% ÎI, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ROCKET AF**

Populația de studiu	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară		
	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Frecvența evenimentelor (100 pacient-ani)	RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Tabelul 3: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF**

Populația de studiu	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)	RR (Î 95%) valoarea-p
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante clinic	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Evenimente hemoragice majore	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Deces datorat hemoragiei*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Hemoragie la nivelul unui organ vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hemoragie intracraniană*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Scăderea hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritrocitară sau sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Deces din toate cauzele	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, ce au inclus evenimentele tromboembolice și hemoragiile majore. Au fost înrolați 6704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în practica medicală curentă.

Scorul mediu CHADS2 a fost 1,9 și HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS2 și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.





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

Aceste observații în practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, post-autorizare, la peste 162000 de pacienți din patru 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.

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

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

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

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

de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă. Grupul 3 de pacienți a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

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

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

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

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

Au fost studiați peste 12800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în toate studiile, 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 a 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-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

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

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

Atât pentru studiul EINSTEIN DVT, cât și pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un antagonist al

vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiați 1197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a 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 DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP non-letală 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-letale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulante 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 criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 4), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 ((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 cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurente ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

Populația de studiu	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=1731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=1718
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 EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 5) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 (ÎI 95% = 0,633 - 1,139), valoarea p nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $p = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%, 0,277 - 1,484).

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

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE**

Populația de studiu	4832 pacienți cu EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=2419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=2413
Dozele și durata de tratament		
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 EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

Populația de studiu	8281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4131
Dozele și durata de tratament		
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	17 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

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

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 7) 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 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

Populația de studiu	1197 pacienți au continuat tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos recurent	
Dozele și durata de tratament	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 EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) - Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 8), atât rivaroxaban 20 mg, cât și rivaroxaban 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție al tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	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 medie de tratament [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care 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 recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* -  $p < 0,001$  (superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59).

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

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

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

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților la momentul inițial, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurente și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (ÎI 95% 0,40-1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (ÎI 95% 0,24-1,07).

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



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

#### *Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut*

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Monitorizarea medie a fost de 569 de zile.

59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### **Profilul de siguranță**

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 9).

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

**Tabelul 9: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică totală și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III la adulți și la copii și adolescenți**

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă de tratament
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10	21 luni



		mg sau 20 mg	
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrate concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

\*\* - Din studiul VOYAGER PAD.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 10). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8%).

**Tabelul 10: Incidența evenimentelor hemoragice\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III finalizate la adulți și la copii și adolescenți:**

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani#	0,74 per 100 pacient-ani*** #

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

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

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

# - Din studiul VOYAGER PAD.

*Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

În Tabelul 11 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate cu rivaroxaban la pacienți adulți și copii și adolescenți în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 11: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață\* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți 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			Pneumonie eozinofilică	
<b>Tulburări gastrointestinale</b>				
	Xerostomie			
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> ,				

diaree, vărsături <sup>A</sup>				
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creșterea valorilor transaminazelor serice	Insuficiență hepatică, creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei, creșterea concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creșterea concentrațiilor serice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<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 creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scădere a tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Stare de rău (inclusiv stare de rău general)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea concentrațiilor serice ale LDH <sup>A</sup> , creșterea concentrațiilor serice			

	ale lipazei <sup>A</sup> , creșterea concentrațiilor serice ale 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 plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>		

A: observate în cazul prevenției TEV la pacienții adulți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului.

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

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

\*- A fost aplicată o abordare selectivă specificată în avans cu privire la colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza modului farmacologic de acțiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare exprimată sau ocultă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei. În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie.

Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza. Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită.

Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.

În urma utilizării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.



### PRECIZĂRI DETM PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI RIVAROXABANUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI Rivaroxabanum este inclus în Sublista B, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință”, la pozițiile 203 și 221. Pentru cele 2 poziții medicamentul cu DCI Rivaroxabanum are alocat simbolul „\*\*\*” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. La poziția 221 este inclus simbolul „Ω” corespunzător terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate, și simbolul „#” corespunzător medicamentelor cu reguli de prescriere stabilite prin contractul-cadru.

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI Rivaroxabanum este următorul:

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

##### **I. Indicații:**

<b>Indicație</b>	<b>Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație</b>	<b>Codificare la prescriere</b>
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Dabigatranum etexilatam 110 mg și 150 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	486
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatam 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

## II. Criterii de includere în tratament:

Indicație	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat)
<p>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă <math>\geq 75</math> ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA <math>\geq</math> II).</p>	<p>Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC <math>\geq 2</math> la bărbați sau <math>\geq 3</math> la femei, calculat în modul următor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejecție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - 1 punct</li> <li>- hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv - 1 punct</li> <li>- vârsta <math>\geq 75</math> de ani - 2 puncte</li> <li>- diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) - 1 punct</li> <li>- antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte</li> <li>- istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct</li> <li>- vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct</li> <li>- sex feminin - 1 punct</li> </ul> <p>NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC <math>\geq 1</math> la bărbați sau <math>\geq 2</math> la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.</p>
<p>Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți</p>	<p>Pacienții adulți cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;</li> <li>- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.</li> </ul>
<p>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului</p>	<p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>
<p>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</p>	<p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>
<p>Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice,</p>	<p>1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană:  a) vârsta <math>\geq 65</math> ani;  și</p>

administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).

b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular;  
 SAU  
 a) vârsta < 65 ani;  
 ȘI  
 b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15 - 60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).

2. pacienți cu boală arterială periferică:  
 - antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare;  
 SAU  
 - antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice;  
 SAU  
 - antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă (≥ 50%), confirmată prin ultrasonografie/angiografie  
 SAU  
 - antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă (≥ 50%), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.

### III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamică sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

#### IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina și alăptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

#### V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată

Indicație	Apixabanum	Dabigatranum etexilat	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	- 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi - 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici: 1) vârsta $\geq 80$ de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică $\geq 1.5$ mg/dl - Tratament de lungă durată	- 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi - 110 mg (1 capsula de 110 mg) de două ori pe zi la pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil - Tratament de lungă durată	- 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min), greutate corporală scăzută $\leq 60$ kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. - Tratament de lungă durată	- 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi - 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) - Tratament de lungă durată
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	- 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza		- 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulate parenterale timp de cel puțin 5 zile. - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15 - 29 ml/min), greutate	- Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; - Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de



	trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.		corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât și pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	risc tranzitori majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă); - La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi; - La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile	- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. - Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la	-	-	-	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi,



pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)				în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75 - 100 mg - Tratament de lungă durată
---	--	--	--	---

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani sau la pacienții cu clearance de creatinină  $< 60$  ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.

- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporară sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC.

În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.

- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.

- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

**VII. Prescriptori**

<b>Indicație</b>	<b>Prescriptori</b>
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## 2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.2,

*I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2<sup>1</sup>:*

*“2<sup>1</sup>.\*) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.*

\*) Pct. 2<sup>1</sup> a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

În acest sens, ca urmare a depunerii cererii de evaluare de către reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, pentru medicamentul cu DCI RIVAROXABANUM (medicamentul de referință cu DC Xarelto), pentru care există în derulare un contract cost-volum, care și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 02.04.2024), iar genericul acestuia, medicamentul cu DC XANIRVA îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Direcția Evaluare Tehnologii Medicale inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de



referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. Nr. 606/28.06.2024, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>XANIRVA 10 mg - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 30 caps. (2 ani)</b>	<b>XANIRVA 15 mg - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>	<b>XANIRVA 20 mg - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. (2 ani)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>20 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>207,52</b>	<b>609,22</b>	<b>609,22</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>6,91</b>	<b>6,21</b>	<b>6,21</b>

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>XARELTO 10 mg - Cutie cu blist PP/Al x 30 compr. film.</b>	<b>XARELTO 15 mg - Cutie cu blistere PP/Al x 98 comprimate filmate (3 ani)</b>	<b>XARELTO 20 mg - Cutie cu blistere PP/Al x 98 comprimate filmate (3 ani)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>10 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>20 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>319,26</b>	<b>899,12</b>	<b>899,12</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>10,64</b>	<b>9,17</b>	<b>9,17</b>

#### Calculul costurilor terapiei cu DC XANIRVA

Conform RCP:

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

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

**Cost terapie anual:**  $365 \times 6,21 = 2.266,65$  lei

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

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

**Cost terapie anual:**  $21 \times 2 \times 6,21 + 344 \times 6,21 = 2.397,06$  lei

#### Calculul costurilor terapiei cu DC XARELTO

Conform RCP:

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

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

**Cost terapie anual:**  $365 \times 9,17 = 3.347,05$  lei

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

**Cost terapie anual:**  $21 \times 2 \times 9,17 + 344 \times 9,17 = 3.539,62$  lei

**Tabelul 12: Impact bugetar**

	<i>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți</i>	<i>Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți</i>
<b>Cost terapie anual - XANIRVA</b>	2.266,65 lei	2.397,06 lei
<b>Cost terapie anual - XARELTO</b>	3.347,05 lei	3.539,62 lei
<b>Impact bugetar (%)</b>	<b>-32,27%</b>	<b>-32,27%</b>

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (Xanirva) față de medicamentul de referință (Xarelto) se constată un **impact bugetar negativ** de **-32,27%** pentru ambele indicații terapeutice.

### 3. PUNCTAJ

*Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României*

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. Estimarea impactului bugetar</b>	
<i>1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an</i>	30
<b>2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat</b>	70
<b>TOTAL</b>	100

*Notă:* Cele 70 de puncte au fost acordate în cazul rapoartelor de evaluare ale medicamentului cu DC Xarelto 15 mg și Xarelto 20 mg pentru indicațiile terapeutice de la punctul 1.9, care fac obiectul contractelor cost-volum încheiate în urma deciziilor ANMDMR nr. 330/20.04.2015 și nr. 331/20.04.2015 de **includere condiționată** în Listă. De asemenea, medicamentul cu DC Xarelto 10 mg este inclus în Listă în urma deciziei ANMDMR nr. 729/22.08.2023 de **adăugare**, pentru indicația terapeutică: *tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți.*



#### 4. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI RIVAROXABANUM și DC Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule, pentru indicațiile terapeutice:

- „Xanirva 10 mg capsule, Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți
- Xanirva 15 mg capsule și Xanirva 20 mg capsule este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente”,

întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.

#### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI RIVAROXABANUM din HG 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 221 în cadrul Sublistei B.

##### Referințe bibliografice:

1. RCP Xarelto (Xarelto, INN-rivaroxaban (europa.eu))
2. RCP Xanirva 10 mg (RCP\_13190\_19.05.20.pdf (anm.ro))
3. RCP Xanirva 15 mg (RCP\_13191\_19.05.20.pdf (anm.ro))
4. RCP Xanirva 20 mg (rcp\_12905\_27.01.20.pdf (anm.ro))
5. EPAR Xarelto (Xarelto | European Medicines Agency (europa.eu))

Raport finalizat în data de: 17.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu