

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Teva 15 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 125,4 mg (sub formă de monohidrat) vezi pct 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate rotunde de aproximativ 7 mm, de culoare portocalie, marcate cu “T” pe o față și cu “3R” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți

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

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

##### Copii și adolescenți

Tratamentul trombembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cântărind între 30 și 50 kg după cel puțin 5 zile de la inițierea tratamentului parenteral cu anticoagulante.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

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

Terapia cu Rivaroxaban Teva trebuie continuată pe termen lung în condițiile în care beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva și 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 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.

La pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă) trebuie luată în considerare terapia de scurtă durată (cel puțin 3 luni). Terapia de durată mai lungă va fi avută în vedere 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 EP recurente (după finalizarea a minimum 6 luni de terapie 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, precum cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Teva 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare administrarea unei doze de Rivaroxaban Teva de 20 mg o dată pe zi.

Durata terapiei și alegerea dozei trebuie efectuate individualizat, după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	<b>Perioada</b>	<b>Schema de administrare</b>	<b>Doza zilnică totală</b>
Tratamentul 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

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21, pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet de inițiere a terapiei cu Rivaroxaban Teva pe durata primelor 4 săptămâni.

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Rivaroxaban Teva 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 se omite o doză în faza de tratament cu administrare o dată pe zi, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Teva și 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 Teva la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat la cel puțin 5 zile după tratamentul parenteral cu anticoagulante (vezi pct. 5.1)

Doza pentru copii și adolescenți este calculată în baza greutatei corporale.

- Greutate corporală între 30 și 50 kg: este recomandată o doză de 15 mg rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza maximă zilnică.
- Greutate corporală de 50 kg sau mai mult: este recomandată o doză de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza maximă zilnică.
- Pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg sunt disponibile alte forme farmaceutice.

Greutatea corporală a unui copil trebuie monitorizată și doza trebuie revizuită periodic. Acest lucru este necesar pentru menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozelor trebuie efectuate numai pe baza modificărilor greutății corporale.

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

Dacă este omisă o doză, doza ratată trebuie administrată cât mai curând posibil după ce se observă, dar numai în aceeași zi. Dacă acest lucru nu este posibil, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu următoarea doză, conform indicațiilor. Pacientul nu trebuie să ia două doze pentru a compensa o doză omisă.

#### *Trecerea de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la cel cu Rivaroxaban Teva*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și inițiată terapia cu Rivaroxaban Teva atunci 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: trebuie întrerupt tratamentul cu AVK și inițiată terapia cu Rivaroxaban Teva atunci când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea pacienților de la tratamentul cu AVK la cel cu Rivaroxaban Teva, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea de Rivaroxaban Teva. Valoarea INR nu reprezintă un parametru adecvat de măsurare a activității anticoagulante a Rivaroxaban Teva și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu antagoniști ai vitaminei K (AVK)*

Pe parcursul trecerii de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu AVK, există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie inadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie asigurată continuitatea activității anticoagulante adecvate. Trebuie reținut faptul că Rivaroxaban Teva poate contribui la creșterea valorilor INR.

La pacienții trecuți de la Rivaroxaban Teva la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de tranziție între tratamente, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează atât Rivaroxaban Teva, cât și AVK, valorile INR se vor determina nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, dar înainte de administrarea dozei următoare de Rivaroxaban Teva. Odată întrerupt tratamentul cu Rivaroxaban Teva, determinarea 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 Rivaroxaban Teva la AVK trebuie să continue tratamentul cu Rivaroxaban Teva 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de co-administrare trebuie determinată valoarea INR pentru a putea programa următoarea doză de Rivaroxaban Teva. Co-administrarea de Rivaroxaban Teva și AVK este permisă până când valoarea INR este  $> 2,0$ . Odată ce administrarea de Rivaroxaban Teva este întreruptă, determinarea valorii INR poate fi efectuată în următoarele 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct 4.5).

### *Trecerea de la tratamentul cu anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban Teva*

La adulții și copiii cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, se va întrerupe administrarea anticoagulantului parenteral și se va începe administrarea Rivaroxaban Teva cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

### *Trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Teva la cel cu anticoagulante administrate parenteral*

Întreruperea tratamentului cu Rivaroxaban Teva și inițierea primei doze de anticoagulant parenteral se va face la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Rivaroxaban Teva.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

#### *Adulți*

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei de 15 - 29 ml/min) indică faptul că valorile concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban sunt crescute semnificativ. Prin urmare, Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu doze de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, în situațiile în care 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 privind utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în acest context clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2). În situațiile în care 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 al creatininei de 50 – 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

- Copiii și adolescenții care au insuficiență renală ușoară (rata filtrării glomerulare cuprinsă între 50 și 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>): ajustarea dozei nu este necesară, pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la pacienții pediatrici (vezi pct. 5.2).
- Copiii și adolescenții care au insuficiență renală moderată (rata filtrării glomerulare < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>): Rivaroxaban nu este recomandat deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiența hepatică*

Rivaroxaban Teva este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant clinic, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi punctul 5.2).

### *Greutate corporală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți (vezi punctul 5.2).

La copii și adolescenți doza este calculată pe baza greutății corporale.

### *Diferențe legate de sex*

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi punctul 5.2).

### *Pacienții supuși procedurii de cardioversie*

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

În cazul cardioversiei ghidate prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Teva trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru asigurarea unei anticoagulari adecvate (vezi pct. 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții trebuie să existe confirmarea că aceștia au administrat Rivaroxaban Teva conform prescripției înainte de inițierea cardioversiei. Deciziile referitoare la inițierea și durata tratamentului trebuie să ia în considerare recomandările ghidurilor consacrate privind tratamentul cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

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

Experiența clinică este limitată în ceea ce privește utilizarea dozei reduse de 15 mg de Rivaroxaban Teva odată pe zi (sau 10 mg de Rivaroxaban Teva o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance al creatininei de 30 – 49 ml/min]) în asociere cu un inhibitor al P2Y12 pe o perioadă de maximum 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită tratament anticoagulant oral și angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite ca indicație în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la copii cu vârsta sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

### Mod de administrare

#### Adulți

Rivaroxaban Teva este destinat administrării pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate împreună cu alimente (vezi punctul 5.2).

#### *Zdrobirea comprimatelor*

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

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

#### *Copii și adolescenți care cântăresc între 30 kg și 50 kg*

Rivaroxaban Teva se administrează oral.

Pacientul trebuie sfătuit să înghită comprimatul cu lichid. De asemenea, ar trebui să fie luat cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie administrate la distanță de 24 ore.

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

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a obține o fracțiune de doză.

#### *Zdrobirea comprimatelor*

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, sunt disponibile alte forme farmaceutice. Dacă alte forme farmaceutice nu sunt disponibile imediat, când doze de 15 mg sau 20 mg rivaroxaban sunt

recomandate, acestea pot fi obținute prin ruperea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea cu apă sau piure de mere imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. Comprimatul zdrobit poate fi administrat printr-o sondă de alimentare nazogastrică sau gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

### 4.3 Contraindicații

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

Sângerare 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 înalt de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală oftalmică, vertebrală sau cerebrală recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.) cu excepția situațiilor specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau în care se administrează HNF în dozele necesare menținerii permeabilității unui cateter central venos sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practicile referitoare la medicamentele anticoagulante pe întreaga perioadă a tratamentului.

#### Riscul hemoragic

La fel ca în cazul altor anticoagulante, pacienții care administrează Rivaroxaban Teva trebuie ținuti sub observație atentă pentru depistarea semnelor de sângerare. Se recomandă prudență la utilizarea în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Rivaroxaban Teva trebuie întreruptă dacă apare o hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În cadrul studiilor clinice, cazurile de hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost înregistrate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban decât al celui cu AVK. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă în detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei vizibile, după cum se consideră adecvat.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și de anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale constituie un indiciu care impune căutarea sursei hemoragiei.

Deși tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu

supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban printr-o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Există date limitate la copiii cu venă cerebrală și tromboză sinusală care au o infecție a SNC (vezi pct 5.1). Riscul de sângerare ar trebui evaluat cu atenție înainte și în timpul terapiei cu rivaroxaban.

#### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ceea ce poate determina creșterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei de 15 – 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei sub 15 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală la care se administrează concomitent alte medicamente ce cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban Teva nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata filtrării glomerulare < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Teva la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice (precum 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 gp-P și, în consecință, pot crește concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban până la niveluri relevante clinic (de 2,6 ori în medie), ceea ce poate determina creșterea riscului de sângerare. Nu sunt disponibile date clinice la copiii care sunt sub tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai P-gp. (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente ce afectează hemostaza, precum medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (AAS), inhibitorii agregării plachetare sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). În cazul pacienților 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

La fel ca în cazul altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale neasociate cu ulcerații active, dar care au potențialul de a determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșectazie 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 ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

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

#### Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (*transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Teva nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că Rivaroxaban Teva asigură o anticoagulare adecvată la această categorie de pacienți. Tratamentul cu Rivaroxaban Teva nu este recomandat la acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Utilizarea anticoagulantelor orale cu acțiune directă (DOAC), inclusiv rivaroxaban, nu este recomandată la pacienții cu tromboză în antecedente care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC se poate asocia cu creșterea ratelor 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

Sunt disponibile date clinice dintr-un studiu intervențional, al cărui principal obiectiv a fost evaluarea siguranței utilizării la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele privind eficacitatea la această populație de pacienți sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

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

Rivaroxaban Teva nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Teva nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

#### Anestezie sau puncție lombară/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia lombară/epidurală) sau a puncției lombare/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 de lungă durată sau permanentă. Riscul de apariție a acestor evenimente poate fi amplificat prin utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi, de asemenea, crescut prin puncția spinală sau epidurală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să analizeze posibilele beneficii comparativ cu riscurile la pacienții tratați cu anticoagulante sau la pacienții cărora li se va administra tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică privind utilizarea de rivaroxaban 15 mg în aceste situații.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea rivaroxaban simultan cu realizarea rahianesteziei (epidurale/lombare) sau a puncției lombare, se va lua în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban. 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, nu se cunoaște momentul exact pentru fiecare pacient în care se ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut și trebuie estimat în funcție de urgența unei proceduri de diagnosticare.

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

În cazul unei puncții traumatice, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.



Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării cateterului neuraxial la copii în timp ce se află sub tratament cu rivaroxaban. În astfel de cazuri, tratamentul cu rivaroxaban trebuie întrerupt și luat în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

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

Dacă este necesară efectuarea unei proceduri invazive sau a unei intervenții chirurgicale, administrarea Rivaroxaban Teva 15 mg trebuie întreruptă 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, riscul de sângerare trebuie evaluat comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Tratamentul cu Rivaroxaban Teva trebuie reluat 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 perioada supravegherii după punerea pe piață au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asocierie cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții par să prezinte cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor are loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Tratamentul cu rivaroxaban trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție care se extinde, intensă și/sau cu formare de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații despre excipienți

Rivaroxaban Teva 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.

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunoaște amploarea interacțiunilor din populația pediatrică. Datele de interacțiune menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru populația pediatrică.

#### Inhibitori ai CYP3A4 și ai P-gp

Administrarea rivaroxaban concomitent cu 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  $C_{max}$  medii a rivaroxaban, cu o amplificare semnificativă a efectelor farmacodinamice ce pot determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de Rivaroxaban Teva la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice precum ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puțin concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi), considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC și o creștere de 1,4 ori a  $C_{max}$  pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu claritromicina este puțin probabil relevantă clinic la majoritatea pacienților, însă la pacienții cu risc crescut poate fi semnificativă. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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

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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Eritromicina are efect aditiv la cel al insuficienței renale (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 ASC medii pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor  $C_{max}$  medii. Interacțiunea cu fluconazolul este puțin probabil relevantă clinic la majoritatea pacienților, însă poate fi semnificativă în cazul pacienților cu risc înalt. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Având în vedere că datele clinice disponibile pentru dronedaronă sunt limitate, trebuie evitată administrarea acesteia concomitent cu rivaroxaban.

#### Anticoagulante

După administrarea combinată a enoxaparinei (40 mg în doză unică) cu rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activității anti-factor Xa, fără efecte adiționale asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină [TP], timpul de tromboplastină parțial activată [aPTT]). Enoxaparina nu a influențat farmacocinetica rivaroxabanului.

Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență în cazul utilizării la pacienți tratați concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și naproxen 500 mg. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative clinic atunci când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu acid acetilsalicilic 500 mg.

Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de o doză de întreținere de 75 mg) nu a prezentat interacțiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creștere relevantă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu nivelurile de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.

Se recomandă prudență în cazul utilizării la pacienții ratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de regulă riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

#### ISRS/IRSN

Ca și în cazul altor medicamente anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. La utilizarea concomitentă în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate rate numerice mai mari ale cazurilor de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### Warfarină

Trecerea pacienților de la tratamentul cu warfarină, un antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la cel cu rivaroxaban (20 mg) sau de la tratamentul cu rivaroxaban (20 mg) la cel cu warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea determinată de efectul aditiv al asocierii medicamentelor (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 în perioada de tranziție între tratamente, se pot utiliza testele de determinare a activității anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestora nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (inclusiv TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în perioada de tranziție între tratamente, se poate utiliza testul de determinare a INR la atingerea  $C_{min}$  de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece la acest moment rezultatele testului sunt influențate într-o măsură minimală de rivaroxaban.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între warfarină și rivaroxaban.

#### Inductori ai CYP3A4

Administrarea rivaroxaban concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat o scădere cu aproximativ 50% a valorilor ASC medii pentru rivaroxaban și scăderi paralele ale efectelor sale farmacodinamice. Utilizarea rivaroxaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (precum fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) poate, de asemenea, determina scăderea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este atent monitorizat pentru apariția semnelor și simptomelor de tromboză.

#### Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative clinic atunci când rivaroxaban a fost 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 a CYP de tipul CYP3A4.

#### Parametri de laborator

Parametrii testelor de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, HepTest) sunt modificați conform previziunilor prin modul de acțiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

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

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3). Din cauza potențialului efect toxic asupra funcției de reproducere, a riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor ce indică faptul că rivaroxaban traversează bariera placentară, Rivaroxaban Teva este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele din studiile la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, Rivaroxaban Teva este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/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 Teva are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopa (frecvență: mai puțin frecvente) și amețea (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).

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

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6.097	10 mg	39 zile
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	3.997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6.790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După minimum 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenția TEV recurentă la nou-născuți la termen și copii cu vârsta de până la 18 ani după inițierea tratamentului standard cu anticoagulante	329	Doza ajustată în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7.750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10.225	Administrare în doză de 5 mg sau, respectiv, 10 mg, concomitent fie cu AAS, fie cu AAS plus clopidogrel sau cu ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BC/BAP	18.244	Administrare în doză de 5 mg, concomitent cu AAS sau în doză de 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 cărora li s-a administrat rivaroxaban au fost sângerările (vezi de asemenea pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Sângerările raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia la nivelul tractului gastro-intestinal (3,8%).

**Tabelul 2: Incidența evenimentelor de sângerare\* și a anemiei la pacienții expuși la rivaroxaban în cadrul studiilor de fază III finalizate la adulți și pacienți pediatrici**

Indicație	Orice sângerare	Anemie
-----------	-----------------	--------

Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurentă la nou-născuți la termen și copii cu vârsta de până la 18 ani după inițierea tratamentului standard cu anticoagulante	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 pacienți-ani	2,5 la 100 pacienți-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacienți-ani	1,4 la 100 pacienți-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacienți-ani	0,15 la 100 pacienți-ani**
	8,38 per 100 pacient-ani <sup>#</sup>	0,74 per 100 pacient ani*** #

\* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

\*\* În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse

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

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în asociere cu rivaroxaban la adulți și pacienți pediatrici sunt prezentate rezumativ în Tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și categoria 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 ( $< 1/10\ 000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

**Tabelul 3: 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 de fază II și două studii de fază III la pacienții pediatrici**

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
Anemie (inclusiv rezultatele parametrilor de laborator corespunzători)	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 (inclusiv 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 gastro-intestinale</b>				
Gingivoragie, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup>	Xerostomie			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline <sup>A</sup> , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT <sup>A</sup>	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				
Prurit (inclusiv cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, 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 (inclusiv 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, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Stare de rău (inclusiv maleză)	Edem localizat <sup>A</sup>		
<b>Investigații diagnostice</b>				
	Creșterea valorilor LDH <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup>			
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>				
Hemoragie posprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii <sup>A</sup>		Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup>		

<sup>A</sup>: observate în prevenția TEV la pacienții adulți supuși intervențiilor chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului

<sup>B</sup>: observate în tratamentul TVP, EP și prevenția recurenței TVP, EP, foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani

<sup>C</sup>: observate mai puțin frecvent în tratamentul preventiv al evenimentelor aterotrombotice la pacienții care au suferit SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

\* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza modului farmacologic de acțiune, utilizarea Rivaroxaban Teva se poate asocia cu o creștere a riscului de sângerare vizibilă sau ocultă de la nivelul oricărui țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv cazurile cu evoluție letală) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Managementul terapeutic al sângerărilor”). În cadrul studiilor clinice, cazurile de hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie au fost înregistrate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban decât al celui cu AVK. Astfel, pe lângă

supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă în detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei vizibile, 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 tratați concomitent cu medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi mai abundentă 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 de cardiopatie ischemică din cauza anemiei, cum ar fi durerea precordială sau angina pectorală.

În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute ca secundare sângerării severe, precum sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzată hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, posibilitatea de hemoragie trebuie luată în considerare în evaluarea stării clinice a oricărui pacient tratat cu anticoagulante.

### Copii și adolescenți

#### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele de siguranță din două studii de fază II și un studiu de fază III, controlate activ la pacienții pediatrici cu vârste mai mici de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost, în general, similare între rivaroxaban și comparator pentru 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 subgrupurile de vârstă, deși evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți. La pacienții pediatrici, cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecventă, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creșterea bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creșterea bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) au fost raportate mai des decât în cazul adulților.

În concordanță cu populația adultă, menoragia a fost observată la 6,6% (frecvent) dintre adolescenții de sex feminin după menarhă. Trombocitopenia observată în experiența post-autorizare la populația adultă a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la pacienții pediatrici au fost în principal ușoare până la moderate în severitate.

### 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, au fost raportate cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie ținut sub atenta observație pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. “Abordarea terapeutică a sângerării”). Sunt disponibile date limitate la copii. Având în vedere absorbția limitată a rivaroxaban, în cazul utilizării unor doze supraterapeutice de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de plafonare, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatiche medii la adulți, cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru doze supra-terapeutice la copii.

Este disponibil un agent de neutralizare specific (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, dar nestabilit 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.

### Managementul terapeutic al sângerărilor

În cazul apariției unei complicații hemoragice la un pacient cărui i se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt



tratamentul. Rivaroxaban are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 5 până la 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat prin metode de modelare farmacocinetică a populației (popPK) este mai scurt (vezi pct. 5.2). Managementul terapeutic trebuie adaptat în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Se poate utiliza, după cum este necesar, tratamentul simptomatic adecvat, precum compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide și tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile specificate mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent specific de neutralizare a factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, experiența clinică actuală privind utilizarea acestor medicamente la adulții și copiii cărora li se administrează rivaroxaban este limitată. 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 cazul sângerărilor majore trebuie luată în considerare consultarea unui medic specialist în coagulare, în funcție de disponibilitatea pe plan local (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 a utilizării acidului tranexamic și nicio experiență a utilizării acidului aminocaproic și a aprotininei la adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există experiență pentru folosirea acestor agenți la copiii cărora li se administrează rivaroxaban. De asemenea, nu există dovezi științifice ale existenței unui beneficiu și nici experiență a utilizării hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatică, 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 și înalt selectiv al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrarea orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și apariția trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Timpul de protrombină (TP) este influențat de rivaroxaban în manieră dependentă de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite.

Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.

La pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea comprimatului (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s pentru rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s pentru rivaroxaban 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 între 13 - 20 s pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului).

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

În cadrul unui studiu clinic farmacologic de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecți 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 de 3 factori 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 de 4 factori. În contrast, CCP de 3 factori a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare a modificărilor în generarea trombinei endogene, față de CCP de 4 factori (vezi pct. 4.9).

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

#### Copii și adolescenți

Reactivul TP (neoplastin), testul aPTT și anti-Xa (cu un test cantitativ calibrat) afișează o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre concentrațiile anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă apropiată de 1. Pot apărea discrepanțe individuale cu valori anti-Xa mai mari sau mai mici în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu este nevoie de monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă sunt indicate clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste cantitative anti-factor Xa calibrate în mcg/l (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la copii). Limita inferioară de cuantificare trebuie luată în considerare atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu a fost stabilit niciun prag pentru evenimentele de eficacitate sau siguranță.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

Programul de studii clinice cu rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban în prevenția 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 al creatininei de 30 - 49 ml/min), fie warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (interval terapeutic de 2,0 până la 3,0). Intervalul median de timp al expunerii la tratament a fost de 19 luni și durata totală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

O proporție 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 față de warfarină conform criteriului principal compus de evaluare a eficacității, reprezentat de incidența accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC. La nivelul populației 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 la 241 pacienți tratați cu warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; ÎI 95%, 0,66 - 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). La nivelul populației totale de pacienți randomizați, analizați conform ITT, evenimentele vizate de criteriul principal au apărut la 269 de pacienți tratați cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 pacienți tratați 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 secundare de evaluare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT, sunt prezentate în tabelul 4. La pacienții din grupul tratat cu warfarină, valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic (2,0 - 3,0) pe o medie de 55% din timp (mediana, 58%; interval intercuartilic, 43 - 71). Efectul rivaroxaban nu a diferit în funcție de nivelul TTR (timpul în intervalul terapeutic de 2,0 - 3,0) al centrului de studiu în cele patru cuartile egale (P = 0,74 pentru interacțiune). În cuartila cea mai mare în funcție de centru, riscul relativ (RR) pentru rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,74 (ÎI 95%, 0,49 - 1,12).

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

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

Populația de pacienți din studiu	Analize ITT ale eficacității la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
	<b>Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi (15 mg 1 dată/zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pacienți-ani)</b>	<b>Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Rata evenimentelor (100 pacienți-ani)</b>	<b>RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate</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 sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

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

Populația de pacienți din studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>		
	<b>Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi (15 mg 1 dată/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>RR (ÎI 95%) Valoare p</b>

	<b>Rata evenimentelor (100 pacienți-ani)</b>	<b>Rata evenimentelor (100 pacienți-ani)</b>	
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante clinic	1.475 (14,91)	1.449 (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 cauzat de hemoragie*	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 eritocitară sau sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Decese de orice cauză	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Populația pentru analiza siguranței aflată sub tratament

\* Semnificativ nominal

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a mai fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, cu un singur braț, prospectiv, post-autorizare (XANTUS), cu adjudecarea centrală a rezultatelor, care au inclus evenimentele tromboembolice și hemoragiile majore. Au fost înrolați 6704 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în practica medicală curentă. Scorurile medii CHADS<sub>2</sub> au fost de 1,9 și HAS-BLED au fost ambele de 2,0 în studiul XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în studiul ROCKET AF. Incidența hemoragiei majore a fost de 2,1 la 100 pacienți-ani. Cazurile de hemoragie letală au fost raportate la 0,2 per 100 pacienți-ani și cele de 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 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 procedurii de cardioversie

Un studiu explorator, multicentric, deschis, randomizat, prospectiv, cu ajudecare în regim orb a criteriilor de evaluare din studiu (X-VERT) a fost derulat pe 1504 de pacienți (tratați și netratați anterior cu anticoagulant oral) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1) în prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost utilizată procedura de cardioversie ghidată prin ETE (ecocardiografie transesofagiană) (cu 1- 5 zile de tratament anterior) sau cardioversia convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Evenimentele vizate de criteriul principal de evaluare a eficacității (toate evenimentele de AVC, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și deces de cauză cardiovasculară) s-au produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban

(n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul tratat cu AVK (n=492; RR 0,50, ÎI 95% 0,15-1,73; populația cu ITT modificată). Evenimentele vizate de criteriul principal de evaluare a siguranței (hemoragia majoră) s-au produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul de tratament cu rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul tratat cu AVK (n=499) (RR 0,76; ÎI 95% 0,21-2,67; populația pentru evaluarea siguranței). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK în contextul procedurii de 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 derulat la 2124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, supuși intervenției coronariene percutanate cu implantare de stent pentru boală aterosclerotică primară, în scopul evaluării siguranței a două regimuri de tratament cu rivaroxaban față de un regim de tratament cu antagonist al vitaminei K (AVK). Pacienții au fost repartizați aleatoriu în raport de 1:1:1 pentru a primi tratament pe o perioadă totală de 12 luni. Pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente au fost excluși din studiu.

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 al creatininei de 30 – 49 ml/min) în asociere cu un inhibitor al 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, mai precis clopidogrel 75 mg [sau un inhibitor P2Y12 alternativ] în asociere cu acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau 10 mg la pacienții cu clearance al creatininei de 30 – 49 ml/min) 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.

Evenimentele vizate de criteriul principal de evaluare a siguranței, și anume evenimentele de sângerare semnificativă clinic, s-au produs la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și la 167 (24,0%) de subiecți din grupul 1, grupul 2 și, respectiv, grupul 3 (RR 0,59; ÎI 95% 0,47-0,76; p<0,001 și, respectiv, RR 0,63; ÎI 95% 0,50-0,80; p<0,001). Evenimentele vizate de criteriul secundar compus (evenimentele cardiovasculare constând în deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-au produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și, respectiv, grupul 3. Fiecare dintre regimurile de tratament cu rivaroxaban a demonstrat o reducere semnificativă a incidenței evenimentelor de sângerare semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au fost supuși angioplastiei coronariene percutanate cu implantare de stent.

Obiectivul principal al studiului PIONEER AF-PCI a fost evaluarea siguranței. Datele privitoare la eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populație de pacienți sunt limitate.

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

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

Au fost investigați peste 12 800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și, suplimentar, a fost realizată o analiză integrată predefinită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata combinată totală a tratamentului, în toate studiile fost de până la 21 luni.

În studiul Einstein DVT au fost studiați 3449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenția 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 decizia clinică a investigatorului.

În faza de tratament 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 4.832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de decizia clinică a investigatorului.

În faza de tratament inițial al EP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi.

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

În studiul Einstein Extension au fost studiați 1.197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 6 sau 12 luni suplimentare la pacienții care au finalizat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de decizia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile Einstein DVT, Einstein PE și Einstein Extension au utilizat aceleași criterii principale și secundare predefinite de evaluare a eficacității. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Criteriul secundar de evaluare a eficacității a fost definit prin evenimentele de TVP recurentă, EP non-letală și deces din orice cauză.

În studiul Einstein Choice, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică confirmată, care au finalizat 6 până la 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 anticoagulant au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (durata mediană: 351 zile). Rivaroxaban în doză de 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu acid acetilsalicilic în doză de 100 mg o dată pe zi.

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

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); risc relativ (RR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) a fost raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95%: 0,47 - 0,95), valoare p nominală  $p = 0,027$  în favoarea rivaroxaban. Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic pe o medie de 60,3% din timp, pe durata medie a tratamentului de 189 de zile, și pe o medie de 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în cele 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină /AVK, nu a existat nicio relație clară între valorile TTR medii raportate de centru (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele trei tertile egale și incidența TEV recurente ( $P = 0,932$  pentru interacțiune). În tertila cea mai mare în funcție de centru, RR pentru rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%: 0,35 - 1,35).

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

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

Populația de pacienți din studiu	3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Doza de tratament și durata tratamentului	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=1.731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=1.718
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 se poate exclude etiologia de EP	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 cu 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 7), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/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 (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) a fost raportat cu un RR de 0,849 (ÎI 95%: 0,633 - 1,139), valoare  $p$  nominală  $p = 0,275$ ). Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic pe o medie de 63% din timp, pe durata medie a tratamentului de 215 de zile, și pe o medie de 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 /AVK, nu a existat nicio relație clară între valorile TTR medii raportate de centru (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele trei tertile egale și incidența TEV recurente ( $p = 0,082$  pentru interacțiune). În tertila cea mai mare în funcție de centru, RR pentru rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%: 0,277 - 1,484).

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

**Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein PE**

Populația de pacienți din studiu	4832 pacienți cu EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=2.419	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=2.413
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 se poate exclude etiologia de EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu 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 8)

**Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza comună a studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE**

Populația de pacienți din studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4.150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4.131
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 se poate exclude etiologia de EP	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 20 mg o dată pe zi.

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu 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 (evenimentele evaluate prin criteriul de eficacitate principal plus evenimentele hemoragice majore) din analiza comună a studiilor a fost raportat cu un RR de 0,771 ((Î 95%: 0,614 - 0,967), valoare p nominală p = 0,0244).

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 9) rivaroxaban a fost superior față de placebo din punct de vedere al criteriilor principal și secundar de evaluare a eficacității. Pentru criteriul principal de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric în rândul pacienților tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul secundar de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate de incidență mai mari în rândul pacienților tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Extension**

Populația de pacienți din studiu	1197 pacienți care au continuat tratamentul și profilaxia tromboemboliei venoase recurente	
	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 se poate exclude etiologia de EP	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 10), ambele scheme de administrare a rivaroxaban, în doză de 20 mg și de 10 mg, au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg conform criteriului principal de evaluare a eficacității. Rezultatele vizate de criteriul principal de evaluare a siguranței (evenimente hemoragice majore) au fost similare 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 studiul de fază III Einstein Choice**

Populația de pacienți din studiu	3396 pacienți care au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
	Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi N=1.127	AAS 100 mg 1 dată/zi N=1.131
Durata mediană a tratamentului [interval intercuartilic]	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 nu se poate exclude etiologia de EP	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 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (valoare nominală)

++ Rivaroxaban 10 mg 1 dată/zi comparativ cu AAS 100 mg 1 dată/zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (valoare nominală)

Pe lângă programul de studii clinice de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, prospectiv (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 incidență a hemoragiei majore, TEV recurente și a deceselor de orice toată cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. Pentru ajustarea diferențelor măsurate inițial s-a utilizat o analiză pre-specificată stratificată în funcție de scorul de predilecție, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea

influența rezultatele. Valorile RR ajustate pentru comparația rivaroxaban cu terapia standard în ceea ce privește evenimentele de hemoragie majoră, TEV recurentă și mortalitate de orice cauză au fost de 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, 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 (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.

### Copii și adolescenți

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

Au fost efectuate 6 studii pediatrice multicentrice, în regim deschis, care au inclus în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care 528 au primit rivaroxaban. Administrarea de doze ajustate în funcție de greutatea corporală la pacienți cu vârsta de la naștere până la <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, astfel cum este confirmat în studiul de fază III (vezi punctul 5.2).

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

Studiul a inclus 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 - < 18 ani, 101 copii cu vârsta între 6 - < 12 ani, 69 copii cu vârsta între 2 - < 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 cu rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul cu tratament comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul cu rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul cu tratament comparator), și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul cu rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul cu tratament comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 - < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 - < 12 ani și între 2 - < 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 existat copii cu vârsta sub < 6 luni cu TVCS în grupul cu rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul cu rivaroxaban și 9 pacienți în grupul cu tratament comparator).

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

Pacienții au primit tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparină timp de minim 5 zile, și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate în funcție de greutatea corporală de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii cu vârsta < 2 ani cu TEV-CVC). La finalul perioadei de tratament în studiul principal, testul de imagistică în scop diagnostic efectuat la momentul inițial, a fost repetat, în cazul în care a fost posibil din punct de vedere clinic. Tratamentul din studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea medicului investigator timp de până la 12 luni (pentru copiii cu vârsta < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și

hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile de eficacitate și siguranță au fost adjudecate la nivel central de o comisie independentă în regim orb față de alocarea la tratament. Rezultatele privind eficacitatea și siguranța sunt prezentate în Tabelele 11 și 12 de mai jos.

TEV recurentă a apărut la 4 din 335 pacienți din grupul cu rivaroxaban iar în grupul cu tratament comparator, la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu tratament comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV recurentă simptomatică plus evenimente hemoragice majore) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți iar în grupul cu tratament comparator la 7 din 165 pacienți. Normalizarea încărcăturii trombice la repetarea examenelor imagistice a avut loc la 128 din 335 pacienți tratați cu rivaroxaban și la 43 din 165 pacienți din grupul cu tratament comparator. Aceste rezultate au fost în general similare la grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice hemoragii survenite pe durata tratamentului în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

**Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea la finalul perioadei principale de tratament**

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Tratament comparator N=165*
TEV recurentă (criteriu principal de eficacitate)	4 (1,2%, ÎI 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, ÎI 95% 1,2% - 6,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică la repetarea examenelor imagistice	5 (1,5%, ÎI 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, ÎI 95% 1,6% – 7,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică + fără modificări la repetarea examenelor imagistice	21 (6,3%, ÎI 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, ÎI 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizare la repetarea examenelor imagistice	128 (38,2%, ÎI 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, ÎI 95% 19,8% - 33,0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1,2%, ÎI 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, ÎI 95% 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0,3%, ÎI 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, ÎI 95% 0,0% – 3,1%)

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

**Tabelul 12: Rezultatele privind siguranța la finalul perioadei principale de tratament**

	Rivaroxaban N=329*	Tratament comparator N=162*
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (criteriu principal de siguranță)	10 (3,0%, ÎI 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, ÎI 95% 0,5% - 5,3%)
Hemoragie majoră	0 (0,0%, ÎI 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, ÎI 95% 0,2% - 4,3%)
Orice hemoragii survenite pe durata tratamentului	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\* SAF= set de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și care au primit cel puțin 1 doză de medicament de studiu.

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxaban a fost în mare parte similar între grupele de copii și adolescenți cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția de subiecți cu orice hemoragii a fost mai ridicată la populația pediatrică cu TEV, comparativ cu populația de adulți cu TVP/EP.

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

Într-un studiu multicentric, deschis, randomizat, sponsorizat de investigator, cu adjudecare în regim orb a criteriului de evaluare 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 sistat prematur după înrolarea a 120 de pacienți, din cauza unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Perioada medie de urmărire a fost de 569 de zile. Cincizeci și nouă de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/min) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcte miocardice). În rândul pacienților randomizați la warfarină nu au fost raportate evenimente. Cazuri de sângerare majoră au fost înregistrate la 4 pacienți (7%) din grupul 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 conținând rivaroxaban la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacinetice**

### 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 comprimatele în doză de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Ingestia de alimente nu afectează valorile ASC sau  $C_{max}$  pentru 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. Atunci când comprimatele de rivaroxaban 20 mg sunt administrate împreună cu alimente, au fost observate creșteri ale valorilor medii ale ASC cu 39%, comparativ cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, ceea ce indică o absorbție aproape completă și o biodisponibilitate crescută la administrarea pe cale orală. Rivaroxaban Teva 15 mg trebuie administrate împreună cu alimente (vezi punctul 4.2).

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ liniară până la circa 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, rivaroxaban 10 mg, 15 mg și 20 mg a evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce se crește doza. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de sediul eliberării în tractul gastro-intestinal S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și  $C_{max}$  la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în segmentul proximal al intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în segmentul distal al intestinului

subțire sau în colonul ascendent. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o reducere a absorbției de rivaroxaban și a expunerii corelate.

Biodisponibilitatea ( $ASC$  și  $C_{max}$ ) la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit și amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, a fost comparabilă cu biodisponibilitatea după administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

#### *Copii și adolescenți*

Copiiilor li s-a administrat rivaroxaban sub formă de comprimate sau suspensie orală în timpul sau imediat după hrănire sau alimentație, împreună cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. Ca și în cazul adulților, rivaroxaban se absoarbe ușor după administrarea pe cale orală sub formă de comprimat sau granule pentru suspensie orală la copii. Nu au fost observate diferențe privind rata de absorbție sau gradul de absorbție între forma farmaceutică comprimate și granule pentru suspensie orală. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică în urma administrării pe cale intravenoasă la copii, astfel biodisponibilitatea absolută a rivaroxaban la copii nu este cunoscută. A fost observată o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), care sugerează limitarea absorbției în cazul unor doze mai crescute, chiar și în cazul administrării împreună cu alimente.

Rivaroxaban 15 mg comprimate trebuie administrat în timpul hrănirii sau împreună cu alimente (vezi punctul 4.2).

#### Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică la adulți este mare, de aproximativ 92% - 95%, principala proteină de legare fiind albumina serică. Volumul de distribuție este moderat, volumul la starea de echilibru  $V_{ss}$  fiind de aproximativ 50 litri.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date specifice privind legarea de proteinele plasmatică a rivaroxabanului la copii. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică după administrarea rivaroxaban pe cale intravenoasă la copii.  $V_{ss}$  estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 - < 18 ani) după administrarea rivaroxaban pe cale orală depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 l pentru un subiect cu greutatea 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 excretată direct pe cale renală sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active.

Rivaroxaban este metabolizat prin intermediul CYP3A4, CYP2J2 și prin mecanisme independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a fracțiunii 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 în 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 pe cale 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 se produce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și la 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 la copii. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică după administrarea rivaroxaban pe cale intravenoasă la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 - < 18 ani) după administrarea orală 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 o greutate corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) prin eliminare, 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 copii cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani, până la 1,9 și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 - < 2 ani și, respectiv, sub 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. Conform unei analize exploratorii, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere al expunerii la rivaroxaban la copiii de sex masculin și feminin.

#### *Pacienți vârstnici*

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

#### *Categorii diferite de greutate corporală*

La adulți, valorile extreme ale greutății corporale (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban (mai puțin de 25%). Nu este necesară ajustarea dozei.

La copii, rivaroxaban este administrat în funcție de greutatea corporală. Conform unei analize exploratorii, nu a existat un impact relevant al statusului subponderal sau al obezității asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

#### *Diferențe interetnice*

La adulți, nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic între populațiile caucaziene, afro-americane, hispanice, japoneze sau chineze din punct de vedere al farmacocineticii și farmacodinamicii rivaroxaban.

Conform unei analize exploratorii, nu s-au observat diferențe interetnice relevante privind expunerea la rivaroxaban în rândul populațiilor pediatrie japoneze, chineze sau asiatice din afara Japoniei și Chinei comparativ cu populația generală respectivă de copii și adolescenți.

#### *Insuficiența hepatică*

Pacienții adulți cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creștere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabile cu cele înregistrate în grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoși. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. Valorile ASC pentru fracțiunea nelegată au crescut de 2,6 ori. De asemenea, la acești pacienți s-a observat o eliminare scăzută a rivaroxaban pe cale renală, similar celei observate la pacienți cu insuficiență renală moderată. Nu există date de 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 afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant clinic, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu insuficiență hepatică.

### Insuficiență renală

La adulți, s-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban corelată cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei de 50 - 80 ml/min), moderată (clearance al creatininei de 30 - 49 ml/min) și severă (clearance al creatininei de 5 -29 ml/min), 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, inhibiția globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și respectiv 2,0 comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și respectiv 2,4. Nu există date provenite de la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min.

Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

Utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min nu este recomandată. Rivaroxaban Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei de 15 - 29 ml/min (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 privind farmacocinetica la pacienți

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

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

**Tabelul 13: Date statistice rezumative (media geometrică (interval de 90%)) privind concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

Intervale de timp								
<b>O dată pe zi</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>De două ori pe zi</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>De trei ori pe zi</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	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = nu a fost calculată

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

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Raportul farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) între concentrația plasmatică a rivaroxaban și câteva criterii farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (de la 5 la 30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul  $E_{max}$ . În ceea ce privește TP, modelul liniar a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de diferiții reactivi utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Atunci 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 fost consecvente cu datele înregistrate la subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

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

## **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 s-au datorat în special activității farmacodinamice exagerate a rivaroxaban. La șobolan, au fost observate concentrații plasmatice crescute ale IgG și IgA la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolani. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, corelate cu modul de acțiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicații hemoragice). La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat efecte embriofetale (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, multiple pete hepatice colorate) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite, precum 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 pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4, arătând o creștere a hemoragiei peri-insulare fără legătură cu doza. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Nucleul comprimatului:**

Laurilsulfat de sodiu

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

#### **Filmul comprimatului:**

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

#### Comprimate zdrobite

Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și 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**

PVC/PVdC – blistere din aluminiu care conțin blistere perforate cu doză unitară în cutii de 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 42x1, 90x1, 98x1, 100x1 și 112x1 comprimate.

Flacoane PEID cu capac din polipropilenă și închidere securizată pentru copii care conțin 100 și 200 (2x100) comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

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

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de Rivaroxaban pot fi zdrobite, introduse în 50 ml de apă și administrate prin sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării sondei la nivel gastric. Ulterior, sonda trebuie spălată sub jet de apă. Deoarece absorbția rivaroxaban depinde de locul eliberării substanței active, trebuie evitată administrarea rivaroxabanului distal față de stomac pentru că aceasta poate determina o absorbție redusă și, prin urmare, o expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat zdrobit de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimentare enterală.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13837/2021/01-11

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

Data primei autorizări: Aprilie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.