

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Pachet de Inițiere a Terapiei

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Stada 15 mg + 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 15 mg.

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 20 mg

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 43 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct.4.4.

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 57 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct.4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Rivaroxaban Stada 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare roșie cu diametrul de aproximativ 6 mm.

Rivaroxaban Stada 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare roșu brun cu diametrul de aproximativ 7 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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,

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumatism recent). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată

fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții, la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie individualizate, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie (vezi pct. 4.4).

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, 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, 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

Pachetul de inițiere a terapiei de 4 săptămâni este dedicat pacienților care vor trece de la 15 mg de două ori pe zi la 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22 (vezi pct. 6.5).

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, pentru care s-a luat decizia administrării de 15 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, sunt disponibile alte mărimi de ambalaj, care conțin comprimate filmate de doar 15 mg (vezi instrucțiunile de dozare de la secțiunea „Grupe speciale de pacienți”, de mai jos).

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

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

Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Rivaroxaban Stada

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Stada când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este $\leq 2,5$.

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienți la utilizarea Rivaroxaban Stada, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Rivaroxaban Stada. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienți la utilizarea Rivaroxaban Stada, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Rivaroxaban Stada rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

Trecerea de la Rivaroxaban Stada la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pe parcursul trecerii de la Rivaroxaban Stada la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie inadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate. Trebuie reținut că Rivaroxaban Stada poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții la care se face trecerea de la Rivaroxaban Stada la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Rivaroxaban Stada concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de Rivaroxaban Stada. La întreruperea administrării Rivaroxaban Stada, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban Stada

La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos).

Trecerea de la Rivaroxaban Stada la anticoagulante administrate parenteral

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Rivaroxaban Stada

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici

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

Greutate corporală

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

Diferențe legate de sex

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

Copii și adolescenți

Pachetul de inițiere a tratamentului cu Rivaroxaban Stada nu trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, deoarece este conceput special pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Rivaroxaban Stada este destinat administrării orale.

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

Zdrobirea comprimatelor

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de Rivaroxaban Stada poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate de Rivaroxaban Stada de 15 mg sau 20 mg zdrobite, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat și prin tuburi gastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

4.3 Contraindicații

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinală sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienții care utilizează rivaroxaban trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare.

Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie.

Administrarea Rivaroxaban Stada trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (adică epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată,

testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte, putând fi astfel monitorizate.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupe de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatică ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creșterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și în consecință pot crește concentrațiile plasmatică ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare. Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

Alți factori de risc hemoragic

Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Pacienți cu cancer

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban. La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidențieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulante orale cu acțiune directă (DOAC), incluzând rivaroxaban / apixaban / edoxaban / dabigatran etexilat, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții care sunt triple pozitivi (pentru anticoagulante cu lupus, anticorpi anti-anticardioplină și anticorpi anti-beta-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC poate fi asociat cu rate crescute ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

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

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

Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea anesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale lăsate pe loc, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivel medular, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea anesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore la pacienții tineri 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.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

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

Administrarea rivaroxaban trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform

aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Înaintarea în vârstă poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

Reacții dermatologice

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

Excipienți

Rivaroxaban Stada conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori /1,6 ori a C_{max} medie a rivaroxaban, cu o creștere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea rivaroxaban nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai 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 nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 și gp-P, a determinat o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu claritromicina nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ la pacienții cu risc crescut.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor medii ale C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor

medii ale C_{max}. Interacțiunea cu claritromicina nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativ la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban datorită datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă.

Anticoagulante

După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) și rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activității factorului Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influențat farmacocinetica rivaroxaban. Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare

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

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.

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

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

ISRS/IRSN

La fel ca în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidente mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupele de tratament.

Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la C_{min} de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

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

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat scăderea cu aproximativ 50% a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban, cu scăderea paralelă a efectelor farmacodinamice ale acestuia. De asemenea, utilizarea concomitentă de rivaroxaban și alți inducitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Administrarea concomitentă de inducitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este monitorizat îndeaproape din punct de vedere al semnelor și simptomelor de tromboză.

Alte tratamente concomitente

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

Parametri de laborator

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datorită potențialei toxicității asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, Rivaroxaban Stada este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, Rivaroxaban Stada este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. În cadrul unui studiu efectuat la masculi și femele de șobolan nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rivaroxaban are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat apariția de sincopă (frecvență: mai puțin frecvente) și amețelă (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 rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1). În total, 69608 de pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 412 copii și adolescenți din două studii de fază II și unul de fază III au fost expuși la rivaroxaban.

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza totală maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un după un sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu ASS sau ASS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18.244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

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

** Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos)(Tabel 2). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8 %).

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

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
------------------	------------------------	---------------

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

* Pentru toate studiile 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 sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

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

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

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

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții din studiile de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață* și în două studii de fază II și un studiu de fază III la pacienți pediatrici

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie (incluzând	Trombocitoza (inclusiv			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	creșterea numărului de trombocite) ^A			
	Tulburări ale sistemului imunitar			
	Reacție alergică, dermatită alergică Angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
	Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
	Tulburări oculare			
Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)				
	Tulburări cardiace			
	Tahicardie			
	Tulburări vasculare			
Hipotensiune arterială, hematom				
	Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Epistaxis, hemoptizie				
	Tulburări gastro-intestinale			
Hemoragie gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			
	Tulburări hepatobiliare			
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, Creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline ^A , creștere a valorilor plasmatică ale GGT ^A	Icter Creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de	Urticarie		Sindrom Stevens-Johnson / Necroliză	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată și subcutanată			epidermică toxică, sindrom DRESS	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Durere la nivelul extremităților ^A	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom compartimental hemoragic
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie ^B), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, apariția unei hematurii de extinsă determinare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scăderea tonusului și energiei (inclusiv fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	creșterea LDH-ului ^A , creșterea valorilor lipazei ^A , creșterea valorilor amilazei ^A ,			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii ^A		Pseudoanevrism vascular ^C		

^A: observate în cazul prevenției TEV la pacienții adulți cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului

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

^C: observate ca fiind mai puțin frecvente în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (ca urmare a unei intervenții coronariene percutanate)

* 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

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea,

intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinale, genito urinar, inclusiv sângerări menstruale vaginale sau anormale) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru a detecta hemoragii oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerării evidente, pentru a fi astfel monitorizate. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent ce influențează hemostaza (vezi Risc hemoragic de la pct. 4.4). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice datorate anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.

În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate hipoperfuziei. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

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

Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban are valori de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie administrarea 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, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate.

Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Datorită legării puternice 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, cu selectivitate crescută, al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrare orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efectele acestuia asupra trombocitelor.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa.

Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă 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 EP și prevenirea recurenței, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La minime (8-16 ore după administrarea comprimatului), de 15 mg de două ori pe zi cele 5 / 95 percentile au variat între 14 - 24 s și la 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

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

Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX și X) și un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX și X). CCP-factor 3 a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde într-un interval de 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP-factor 4. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).

Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul

tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein DVT, PE and Extension au utilizat aceleași rezultate (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Rezultatul principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită ca fiind compusă din TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Rezultatul secundar de eficacitate a fost definit ca fiind compus din TVP recurentă, EP non-letală și mortalitate din toate cauzele.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau recurenței TVP sau a 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 (media: 351 zile). Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi și Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al rezultatului primar de eficacitate ($p < 0,0001$ (testul de non-inferioritate); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,67 ((Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală $p = 0,027$) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a

tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1%, și 62,8% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată destinată. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă (P = 0,932 pentru interacțiune). În cea mai mare tertilă în funcție de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

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

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

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

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

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

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

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 5) s-a demonstrat că acțiunea rivaroxaban nu este mai redusă față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al obiectivului primar de eficacitate (p = 0,0026 (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un risc relativ de 0,849 (Î 95% = 0,633-1,139), valoarea-p nominală p = 0,275). Valorile INR-ului au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, și 57%, 62%, și 65% din timp în 3, 6, și respectiv 12 luni de tratament în grupuri cu durată stabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în Gama INR țintă de 2,0 - 3,0), în mod egal mărimea tertilelor mijlocii și incidența TEV recurentă (P = 0,082 pentru interacțiune). În cea mai mare tertilă în funcție de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%, 0,277 - 1,484).

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

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

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

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

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

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

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

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și siguranță din analiza comună studiilor de fază III Einstein TVP și Einstein PE

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

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

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

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

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

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 7) rivaroxaban a fost superior placebo în ceea ce privește obiectivul final principal și secundar de siguranță. Pentru rezultatul principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Obiectivul final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

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

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

Populația de studiu	3396 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi N=1107	Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi N=1127	ASA 100 mg o dată pe zi N=1131
Durata medie a tratamentului [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)

EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	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 Stada 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

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

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

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

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un, studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu judecarea centrală a rezultatelor, inclusiv rezultatul TEV recurente, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, de îngrijire în condiții reale. Ratele de sângerare majoră, TEV recurente și mortalității de toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5. Riscul relativ comparativ rivaroxaban și standardul de îngrijire a fost ajustat pentru a ține seama de diferențele dintre caracteristicile de bază ale pacientului, inclusiv de vârstă, cancer și insuficiența renală. Riscul relativ ajustat pentru sângerările majore, TEV recurente și decesele de toate cauzele au fost 0,77 (95% ÎI 0,40-1,50), 0,91 (95% ÎI 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% ÎI 0,24-1,07).

Aceste observații în condiții reale sunt în concordanță și sprijină profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2- glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri

ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

Copii și adolescenți

Pachetul de inițiere a tratamentului cu Rivaroxaban Stada este conceput special pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) la doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg.

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

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

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

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și C_{max} la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată.

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

Distribuție

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

Metabolizare și eliminare

Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care

jumătate este eliminată ulterior pe cale renală și cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreției renale directe sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active.

Rivaroxaban este metabolizat prin intervenția CYP3A4, CYP2J2 și a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părții morfolinonice și hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigațiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) și PRCM (proteina de rezistență față de cancerul mamar).

Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăsește în plasma umană, fără metaboliți majori sau activi prezenți în circulație. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/h, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanță cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Vârstnici

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

Greutate corporală diferită

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

Diferențe interetnice

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

Insuficiență hepatică

Pacienții cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creștere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabilă cu grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoși. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru fracțiunea nelegată a crescut de 2,6 ori. De asemenea, acești pacienți au avut o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similară pacienților cu insuficiență renală moderată. Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibarea activității factorului Xa a crescut cu un factor de 2,6 la pacienții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 2,1. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, rezultând un raport FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) mai pronunțat între concentrație și TP.

Rivaroxaban este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei (15 - 29 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4; 1,5

și respectiv 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5; 1,9 și respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3; 2,2 și respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut.

Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Date de farmacocinetică la pacienți

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

Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a rivaroxaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul E_{max}. Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o mai bună descriere a datelor. În funcție de reactivii diferiți utilizați pentru determinarea TP, panta a prezentat diferențe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP inițial a fost de aproximativ 13 secunde și panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 μg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II și III au corespuns datelelor stabilite la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Pachetul de inițiere a tratamentului cu Rivaroxaban Stada este conceput special pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la copii și adolescenți.

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 principal exagerării activității farmacodinamice a rivaroxaban. La șobolan, concentrațiile plasmatică crescute ale IgG și IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor la șobolan. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, legată de modul de acțiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicații hemoragice). La concentrații plasmatică relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrion-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite și modificări la nivelul placentei. În studiile pre și postnatale la șobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză, microcristalină
Lactoză monohidrat
Povidonă

Amidon, pregelatinizat
Crospovidonă
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Hipromeloza E464
Dioxidul de titan (E171)
Macrogol 4000 E1521
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVdC/Aluminiu

Pachetul de inițiere: Fiecare pachet conține în total 49 de comprimate. 42 comprimate filmate de 15 mg și 7 comprimate filmate de 20 mg în blistere sau 42x1 comprimate filmate de 15 mg și 7x1 comprimate filmate de 20 mg în blistere cu doză unitară

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Zdrobirea comprimatelor

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. După aceea, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL – ROMANIA
Str. Sfântul Elefterie nr. 18, Et. 1, Parte A
Sector 5, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14790/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Noiembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022.