

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enkia 2,5 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză.

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 32,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, marcate cu „M” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 6 mm.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Enkia, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Enkia, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Doza recomandată este de 2,5 mg de două ori pe zi.

SCA

La pacienții la care se administrează rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS sau o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS, pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.

Tratamentul trebuie evaluat regulat în mod individual pentru fiecare pacient, cântărind riscul de apariție a evenimentelor ischemice față de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 luni este limitată (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu rivaroxaban trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea unui eveniment de SCA (incluzând procedurile de revascularizare); cel mai devreme după 24 de ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui în mod normal să fie întrerupt.

#### BAC/BAP

La pacienții la care se administrează rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi, trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS.

La pacienți după o procedură de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând procedurile hibride) din cauza BAP simptomatice, tratamentul nu trebuie inițiat înainte de obținerea hemostazei (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscurile de hemoragie.

#### SCA, BAC/BAP

##### *Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar*

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau al procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu tratament antiplachetar dual a fost studiată la pacienții

- cu SCA recent în asociere cu AAS plus clopidogrel/ticlopidină (vezi pct. 4.1) și
- după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior, din cauza BAP simptomatice în asociere cu AAS și, dacă este cazul, utilizarea pe termen scurt a clopidogrelului (vezi pct. 4.4 și 5.1)

##### *Doză omisă*

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

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

La trecerea pacienților de la utilizarea AVK la utilizarea rivaroxaban, valorile Raportului Internațional Normalizat (INR) pot fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

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

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

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 de ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. La întreruperea administrării

rivaroxaban, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 de ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

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

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

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

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

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Rivaroxaban 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. 4.4 și 5.2).

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei (vezi pct. 4.4).

##### *Greutate corporală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Diferențe legate de sex*

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

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 2,5 mg comprimate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, rivaroxaban 2,5 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### Mod de administrare

Enkia este destinat administrării orale.

Comprimatele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

##### *Zdrobirea comprimatelor*

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

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

### 4.3 Contraindicații

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

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

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulate, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulate 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).

Pentru tratamentul concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienții cu accident vascular hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în interval de o lună (vezi pct. 4.4).

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).

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu SCA, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în administrare concomitentă cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină.

La pacienții cu BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS.

La pacienți după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu medicamentul antiplachetar AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, tratamentul antiplachetar dual cu clopidogrel trebuie să fie de scurtă durată, tratamentul antiplachetar dual pe termen lung trebuie evitat (vezi pct. 5.1).

Tratamentul concomitent cu alte medicamente plachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

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

#### Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulate, pacienții care utilizează rivaroxaban trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauție în condiții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea rivaroxaban trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie, mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, putând fi astfel urmărite.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației plasmatice 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 plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creșterea riscului de sângerare. Se recomandă precauție la utilizarea rivaroxaban la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

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

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienților tratați cu rivaroxaban și medicamente antiplachetare trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

#### 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 gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina potențial complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA și BAC/BAP:

- cu vârsta  $\geq 75$  ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
- cu greutate corporală mai mică ( $< 60$  kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.
- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu rivaroxaban (vezi pct 5.1).

#### 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, în funcție 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 suferit recent înlocuirea valvei aortice transcater (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.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOADs), inclusiv rivaroxaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu AOADs poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice, comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

#### Pacienți cu accident vascular cerebral și/sau AIT în antecedente

##### Pacienți cu SCA

Rivaroxaban 2,5 mg este contraindicat pentru tratamentul SCA la pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente (vezi pct. 4.3). Au fost studiați câțiva pacienți cu SCA și accident vascular cerebral sau AIT în antecedente, dar datele limitate cu privire la eficacitate, provenite de la acești pacienți, indică faptul că acești pacienți nu prezintă beneficii în urma tratamentului.

##### Pacienți cu BAC/BAP

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu BAC/BAP cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în luna anterioară (vezi pct. 4.3).

Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, cu un accident vascular cerebral sau AIT în antecedente nu au fost studiați. Tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg trebuie evitat la acești pacienți cărora li se administrează tratament antiplachetar.

#### Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice, reprezintă un risc de apariție a unui hematoma epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de 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 epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de

slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru trombotic profilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea rivaroxaban 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

#### 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 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu se dorește efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform recomandărilor prezentate de fabricant în informațiile privind prescrierea. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea rivaroxaban trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2)

#### Pacienți vârstnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în 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.

#### Informații cu privire la excipienți

Enkia conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, 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 la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice, cum sunt: ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici, atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale  $C_{max}$ . Interacțiunea cu fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut (pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza 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 anti-factor 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

Similar altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate

incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

#### Warfarină

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

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea antifactor 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 de ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.

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

#### Inductori ai CYP3A4

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

#### Alte tratamente concomitente

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

Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

#### Parametrii de laborator

Parametrii 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 pct. 5.3). Din cauza potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, rivaroxaban este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

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

#### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

Rivaroxaban are 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 amețeală (frecvență: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

În total, 69608 de pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 488 de copii și adolescenți din două studii de fază II și două studii 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 copii și la adulți***

| <i>Indicație</i>                                                                                                                                                       | <i>Număr de pacienți*</i> | <i>Doza zilnică totală</i>                                                                                                                                   | <i>Durata maximă de tratament</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6097                      | 10 mg                                                                                                                                                        | 39 zile                           |
| Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                                                      | 3997                      | 10 mg                                                                                                                                                        | 39 zile                           |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței                                                                         | 6790                      | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg<br>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 pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA) | 10225  | 5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină | 31 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP                            | 18.244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie                                          | 47 luni |
|                                                                                            | 3256** | 5 mg administrat concomitent cu AAS                                                                   | 42 luni |

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

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

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

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

| Indicație                                                                                                                                                              | Orice hemoragie         | Anemie                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (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 tromboembolismului venos 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 la 100 pacient-ani | 0,74 la 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.

\*\*\* A fost aplicată o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse

# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți 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<br>frecvente                                                                                  | Rare | Foarte rare                                             | Cu frecvență<br>necunoscută |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i>                                                    |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| Anemie<br>(incluzând<br>rezultate ale<br>parametrilor de<br>laborator<br>corespunzătoare<br>) | Trombocitoză<br>(inclusiv<br>creșterea<br>numărului de<br>trombocite) <sup>A</sup> ,<br>trombocitopenie |      |                                                         |                             |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                                                      |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
|                                                                                               | Reacție alergică,<br>dermatită<br>alergică,<br>angioedem și<br>edem<br>alergic                          |      | Reacții<br>anafilactice,<br>inclusiv șoc<br>anafilactic |                             |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                                                        |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| Amețeli,<br>cefalee                                                                           | Hemoragie<br>cerebrală și<br>intracraniană,<br>sincopă                                                  |      |                                                         |                             |
| <i>Tulburări oculare</i>                                                                      |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| Hemoragie<br>oculară<br>(inclusiv<br>hemoragie<br>conjunctivală)                              |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| <i>Tulburări cardiace</i>                                                                     |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
|                                                                                               | Tahicardie                                                                                              |      |                                                         |                             |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                                                    |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| Hipotensiune<br>arterială,<br>hematom                                                         |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>                                       |                                                                                                         |      |                                                         |                             |
| Epistaxis,<br>hemoptizie                                                                      |                                                                                                         |      | Pneumonie<br>eozinofilică                               |                             |
| <i>Tulburări gastrointestinale</i>                                                            |                                                                                                         |      |                                                         |                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Gingivoragie,<br>Hemoragie la<br>nivelul tractului<br>gastrointestinal<br>(inclusiv<br>rectoragie),<br>dureri<br>gastrointestinal<br>e și<br>abdominale,<br>dispepsie,<br>greață,<br>constipație <sup>A</sup> ,<br>diaree,<br>vărsături <sup>A</sup> | Xerostomie                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |
| Creșterea<br>valorilor serice<br>ale<br>transaminazelor                                                                                                                                                                                              | Insuficiență<br>hepatică,<br>creștere a<br>valorilor<br>bilirubinemiei,<br>creștere a<br>valorilor<br>plasmatice ale<br>fosfatazei<br>alcaline <sup>A</sup> ,<br>creștere a<br>valorilor<br>plasmatice ale<br>GGT <sup>A</sup> | Icter, creștere a valorilor<br>bilirubinemiei conjugate<br>(cu sau fără creștere<br>concomitentă a<br>ALT), colestază, hepatită<br>(inclusiv afectare<br>hepatocelulară) |                                                                              |                                                       |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |
| Prurit (incluzând<br>cazuri mai puțin<br>frecvente de<br>prurit<br>generalizat),<br>erupție cutanată<br>tranzitorie,<br>echimoze,<br>hemoragie<br>cutanată și<br>subcutanată                                                                         | Urticarie                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                          | Sindrom Stevens-<br>Johnson/Necroliză<br>epidermică toxică,<br>Sindrom DRESS |                                                       |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |
| Durere la nivelul<br>extremităților <sup>A</sup>                                                                                                                                                                                                     | Hemartroză                                                                                                                                                                                                                     | Hemoragie musculară                                                                                                                                                      |                                                                              | Sindrom de<br>compartiment,<br>secundar<br>hemoragiei |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                          |                                                                              |                                                       |

|                                                                                                                                                                                |  |  |  |                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

|                                                                                                             |                                                |                             |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie) | Indispoziție (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat <sup>A</sup> |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|--|--|

*Investigații diagnostice*

|  |                                                                                                                        |  |  |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  | Creșterea LDH-ului <sup>A</sup> , creșterea valorilor lipazei <sup>A</sup> , creșterea valorilor amilazei <sup>A</sup> |  |  |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

*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 <sup>A</sup> |  | Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|

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

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

C: observate mai puțin frecvent în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un 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, administrarea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ocultă la nivelul oricărui 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 „Abordarea terapeutică a sângerării”). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală,

gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemia au fost observate 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 importante pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel urmărite. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București

011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri rare de supradozaj de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. „Abordarea terapeutică a sângerării”). În cazul utilizării de doze supratereapeutice de rivaroxaban de 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.

#### Abordarea terapeutică a sângerării

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

În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la adulții și copiii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție

de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore, trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experiență limitată cu acid tranexamic și nu există experiență cu acid aminocaproic și aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, 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 efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea TP trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.

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

##### SCA

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la subiecții cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 de pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg oral de două ori pe zi, 5 mg oral de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi administrat concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Pacienții cu SCA și vârsta sub 55 de ani trebuiau să fie diagnosticați anterior fie cu diabet zaharat, fie cu IM. Valoarea medie a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 13 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. Un procent de 93,2% dintre pacienți au fost

tratați concomitent cu AAS plus tratament cu o tienopiridină, iar 6,8 % numai cu AAS. Printre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu două medicamente antiplachetare, 98,8 % au fost tratați cu clopidogrel, 0,9% au fost tratați cu ticlopidină și 0,3% au fost tratați cu prasugrel. Pacienții au primit prima doză de rivaroxaban la cel puțin 24 de ore și la cel mult 7 zile (valoare medie 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare și atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.

Atât schemele terapeutice de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi, cât și cele de 5 mg de două ori pe zi, au fost eficace în reducerea frecvenței evenimentelor CV, având la bază tratamentul antiplachetar standard. Schema terapeutică cu doze de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi că doza mai mică prezintă riscuri mai scăzute de sângerare, ca urmare se recomandă tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.

Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ criteriul de evaluare principal de eficacitate compus din decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea decesului de cauză CV și IM și a debutat rapid, având un efect constant al tratamentului pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 4 și Figura 1). De asemenea, criteriul de evaluare secundar (decesul de orice cauză, IM sau accidentul vascular cerebral) a fost redus semnificativ. O analiză suplimentară a arătat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidență a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimentele hemoragice majore TIMI nedeterminate de bypassul aortocoronarian (non-CABG)) au fost mai mari la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare.

În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele de eficacitate la pacienții la care se efectuează intervenții coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranță în acest grup de pacienți la care se efectuează ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale.

Pacienții cu nivelul ridicat al biomarkerilor cardiaci (troponină sau CK-MB) și fără a prezenta un accident vascular cerebral anterior/AIT reprezintă 80% din populația studiată. Rezultatele pentru această populație de pacienți au fost, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| Populația de studiu                                               | Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>d)</sup>                                                           |                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doza de tratament                                                 | Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi,<br>N=5114<br>n (%)<br>Riscul relativ (RR) (ÎI 95%) valoarea-p <sup>b)</sup> | Placebo<br>N=5113<br>n (%) |
| Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral | 313 (6,1%)<br>0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*                                                                         | 376 (7,4%)                 |
| Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral           | 320 (6,3%)<br>0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*                                                                         | 386 (7,5%)                 |
| Deces de cauză cardiovasculară                                    | 94 (1,8%)<br>0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**                                                                         | 143 (2,8%)                 |
| Deces de orice cauză                                              | 103 (2,0%)<br>0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**                                                                        | 153 (3,0%)                 |
| IM                                                                | 205 (4,0%)<br>0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270                                                                          | 229 (4,5%)                 |
| Accident vascular cerebral                                        | 46 (0,9%)<br>1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562                                                                           | 41 (0,8%)                  |

| Populația de studiu | Pacienți cu sindrom coronarian acut recent <sup>a)</sup>                                                          |                            |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doza de tratament   | Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi,<br>N=5114<br>n (%)<br>Riscul relativ (RR) (Î 95%) valoarea-p <sup>b)</sup> | Placebo<br>N=5113<br>n (%) |
| Tromboză de stent   | 61 (1,2%)<br>0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**                                                                        | 87 (1,7%)                  |

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

\* superior din punct de vedere statistic

\*\* nominal semnificativ

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51 la pacienții la care se efectuează ICP**

| Populația de studiu                                               | Pacienți cu sindrom coronarian acut recent la care se efectuează ICP <sup>a)</sup>                               |                            |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doza de tratament                                                 | Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi<br>N=3114<br>n (%)<br>Riscul relativ (RR) (Î 95%) valoarea-p <sup>b)</sup> | Placebo<br>N=3096<br>n (%) |
| Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral | 153 (4,9%)<br>0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572                                                                        | 165 (5,3%)                 |
| Deces de cauză cardiovasculară                                    | 24 (0,8%)<br>0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**                                                                       | 45 (1,5%)                  |
| Deces de orice cauză                                              | 31 (1,0%)<br>0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053                                                                         | 49 (1,6%)                  |
| IM                                                                | 115 (3,7%)<br>1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829                                                                        | 113 (3,6%)                 |
| Accident vascular cerebral                                        | 27 (0,9%)<br>1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360                                                                         | 21 (0,7%)                  |
| Tromboză de stent                                                 | 47 (1,5%)<br>0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**                                                                       | 71 (2,3%)                  |

a) populația cu intenție de tratament modificată (populația cu intenție de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

\*\* nominal semnificativ

**Tabelul 6: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

| Populația de studiu                    | Pacienți cu sindrom coronarian acut <sup>a)</sup>                                                |                            |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doza de tratament                      | Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi,<br>N=5115<br>n (%)<br>RR (Î 95%) valoarea-p <sup>b)</sup> | Placebo<br>N=5125<br>n (%) |
| Eveniment hemoragic major nonCABG TIM* | 65 (1,3%)<br>3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*                                                      | 19 (0,4%)                  |
| Eveniment hemoragic letal              | 6 (0,1%)<br>0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450                                                          | 9 (0,2%)                   |
| Hemoragie intracraniană simptomatică   | 14 (0,3%)<br>2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037                                                         | 5 (0,1%)                   |

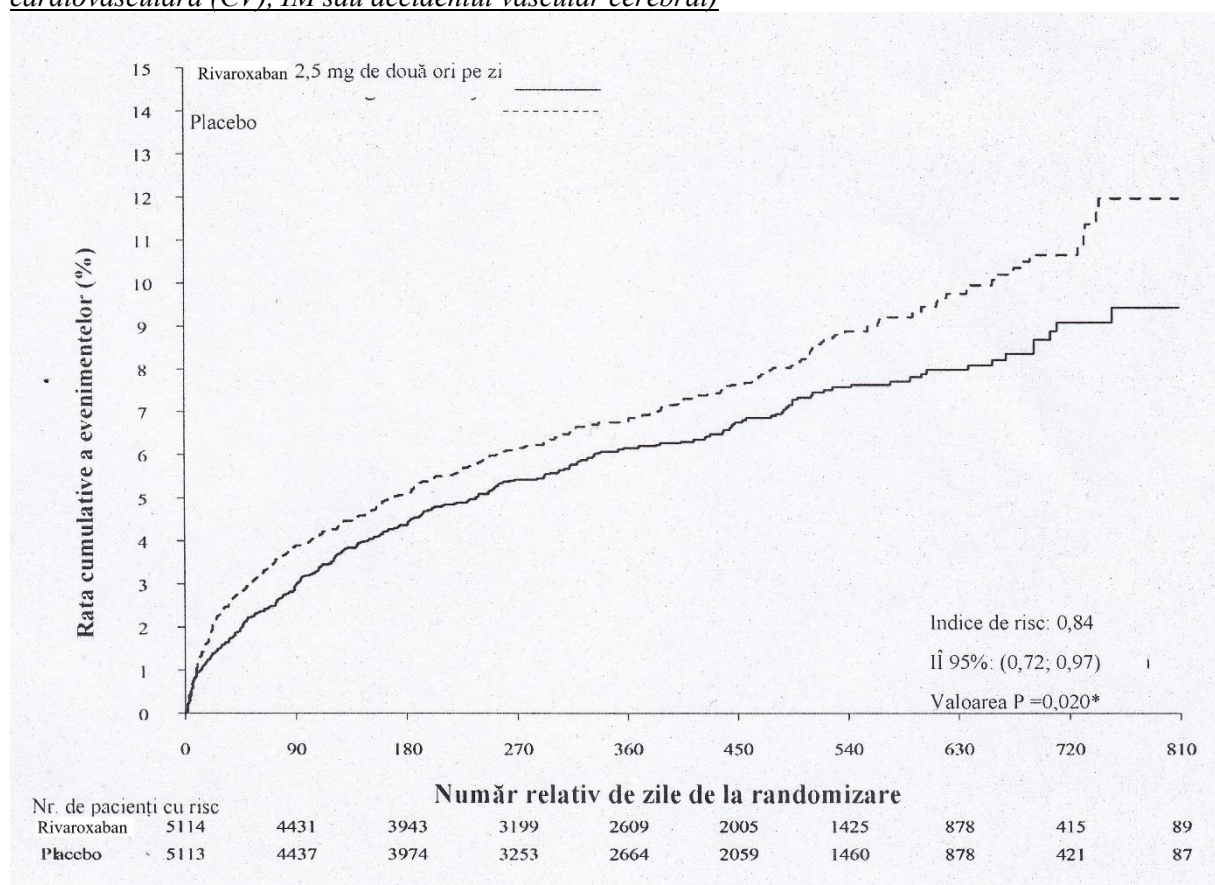
| Populația de studiu                                                                 | Pacienți cu sindrom coronarian acut <sup>a)</sup>                                                |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doza de tratament                                                                   | Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi,<br>N=5115<br>n (%)<br>RR (Î 95%) valoarea-p <sup>b)</sup> | Placebo<br>N=5125<br>n (%) |
| Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase | 3 (0,1%)                                                                                         | 3 (0,1%)                   |
| Intervenție chirurgicală pentru hemoragie în desfășurare                            | 7 (0,1%)                                                                                         | 9 (0,2%)                   |
| Transfuzie cu 4 sau mai multe unități de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore | 19 (0,4%)                                                                                        | 6 (0,1%)                   |

a) populația de siguranță, tratată

b) populația de siguranță, tratată

\* semnificativ din punct de vedere statistic

**Figura 1: Timpul până la prima apariție a criteriului principal de eficacitate (decesul de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentul vascular cerebral)**



### BAC/BAP

Studiul de fază III COMPASS (27395 de pacienți, 78,0% bărbați, 22,0% femei) a demonstrat eficacitatea și siguranța rivaroxaban pentru prevenirea criteriului de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară (CV), IM (infarct miocardic), accident vascular cerebral la pacienții cu BAC sau BAP simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 23 luni și maxim 3,9 ani.

Subiecții fără nevoie continuă de tratament cu un inhibitor al pompei de protoni au fost randomizați pe pantoprazol sau placebo. Toți pacienții au fost apoi randomizați în raport de 1:1:1 pe rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi /AAS 100 mg o dată pe zi, pe rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi în monoterapie și placebo corespunzător acestora.

Pacienții cu BAC prezentau BAC multivasculară și/sau un IM în antecedente. Pentru pacienții cu vârstă < 65 de ani a fost impusă prezența aterosclerozei în cel puțin două paturi vasculare sau prezența a cel puțin doi factori suplimentari de risc cardiovascular.

Pacienților cu BAP li se efectuaseră anterior intervenții, cum sunt: bypass chirurgical sau angioplastia transluminală percutanată sau amputarea membrului sau a labei piciorului pentru boală vasculară arterială sau claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă sau revascularizare carotidiană în antecedente sau stenoză asimptomatică a arterei carotide  $\geq 50\%$ .

Criteriile de excludere au inclus necesitatea tratamentului antiplachetar dual sau a altui tratament antiplachetar care nu conține AAS sau a tratamentului anticoagulant oral și pacienți cu risc crescut de hemoragie sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție < 30% sau Clasa NYHA III sau IV sau orice accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în intervalul anterior de 1 lună sau orice antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior AAS 100 mg în reducerea criteriului de evaluare primar compus din decesul de cauză CV, IM, accident vascular cerebral (vezi Tabelul 7 și Figura 2).

A existat o creștere semnificativă a criteriului de evaluare primar de siguranță (evenimente de hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate) la pacienții tratați cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat AAS 100 mg (vezi Tabelul 8).

Pentru criteriului de evaluare primar de eficacitate, beneficiul observat al rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost HR=0,89 (ÎI 95% 0,7-1,1) la pacienții cu vârstă  $\geq 75$  ani (incidența 6,3% vs 7,0%) și HR=0,70 (ÎI 95% 0,6-0,8) la pacienții cu vârstă < 75 ani (3,6% vs 5,0%). Pentru hemoragia majoră conform definiției ISTH modificate, creșterea observată a riscului a fost HR=2,12 (ÎI 95% 1,5-3,0) la pacienții cu vârstă  $\geq 75$  ani (5,2% vs 2,5%) și HR=1,53 (ÎI 95% 1,2-1,9) la pacienții cu vârstă < 75 ani (2,6% vs 1,7%).

Utilizarea pantoprazol 40 mg o dată pe zi în plus față de medicația antitrombotică din studiu la pacienții care nu au nevoie din punct de vedere clinic de un inhibitor de pompă de protoni nu a arătat niciun beneficiu în prevenirea evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior (de exemplu, compuse din sângerări și ulceratii în partea superioară a tractului gastrointestinal sau obstrucție sau perforație în partea superioară a tractului gastrointestinal); rata incidenței evenimentelor de la nivelul tractului gastrointestinal superior a fost de 0,39/100 pacient-ani în grupul cu pantoprazol 40 mg o dată pe zi și 0,44/100 pacient-ani în grupul placebo o dată pe zi.

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III COMPASS**

| Populația de studiu                               | Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>                                                     |       |                                   |       |                  |                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|------------------|--------------------------|
| Doza de treatment                                 | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=9152 |       | AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=9126 |       |                  |                          |
|                                                   | Pacienți cu evenimente                                                                | KM %  | Pacienți cu evenimente            | KM %  | RR (95% CI)      | Valoarea p <sup>b)</sup> |
| Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză | 379 (4,1%)                                                                            | 5,20% | 496 (5,4%)                        | 7,17% | 0,76 (0,66;0,86) | p = 0,00004 *            |

| Populația de studiu                   | Pacienți cu BAC/BAP <sup>a)</sup>                                                     |       |                                   |       |                  |                          |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|------------------|--------------------------|
| Doza de tratament                     | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=9152 |       | AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=9126 |       |                  |                          |
|                                       | Pacienți cu evenimente                                                                | KM %  | Pacienți cu evenimente            | KM %  | RR (95% CI)      | Valoarea p <sup>b)</sup> |
| cardiovasculară (CV)                  |                                                                                       |       |                                   |       |                  |                          |
| - Accident vascular cerebral          | 83 (0,9%)                                                                             | 1,17% | 142 (1,6%)                        | 2,23% | 0,58 (0,44;0,76) | p = 0,00006              |
| - IM                                  | 178 (1,9%)                                                                            | 2,46% | 205 (2,2%)                        | 2,94% | 0,86 (0,70;1,05) | p = 0,14458              |
| - Deces de cauză cardiovasculară (CV) | 160 (1,7%)                                                                            | 2,19% | 203 (2,2%)                        | 2,88% | 0,78 (0,64;0,96) | p = 0,02053              |
| Mortalitate de orice cauză            | 313 (3,4%)                                                                            | 4,50% | 378 (4,1%)                        | 5,57% | 0,82 (0,71;0,96) |                          |
| Ischemie acută de membru              | 22 (0,2%)                                                                             | 0,27% | 40 (0,4%)                         | 0,60% | 0,55 (0,32;0,92) |                          |

a) setul de analiză din populația cu intenție de tratament, analize primare

b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritm

\* Reducerea criteriului de evaluare primar de eficacitate a fost superioară statistic

Î: interval de încredere; KM %: estimările Kaplan-Meier ale riscului cumulativ de incidență calculat la 900 zile; CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic.

**Tabelul 8: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III COMPASS**

| Populația de studiu                                                                                     | Populația de studiu <sup>a)</sup>                                                                      |                                                      |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Doza de tratament                                                                                       | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152<br>n (risc cum. %) | AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=9126<br>n (risc cum. %) | Indice de risc (Î 95 %)<br>Valoarea p <sup>b)</sup> |
| Hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate                                                     | 288 (3,9%)                                                                                             | 170 (2,5%)                                           | 1,70 (1,40;2,05)<br>p < 0,00001                     |
| - Hemoragie letală                                                                                      | 15 (0,2%)                                                                                              | 10 (0,2%)                                            | 1,49 (0,67;3,33)<br>p = 0,32164                     |
| - Hemoragie simptomatică în organ vital (non-letală)                                                    | 63 (0,9%)                                                                                              | 49 (0,7%)                                            | 1,28 (0,88;1,86)<br>p = 0,19679                     |
| - Hemoragie la nivelul locului intervenției chirurgicale care necesită reintervenție chirurgicală (non- | 10 (0,1%)                                                                                              | 8 (0,1%)                                             | 1,24 (0,49;3,14)<br>p = 0,65119                     |

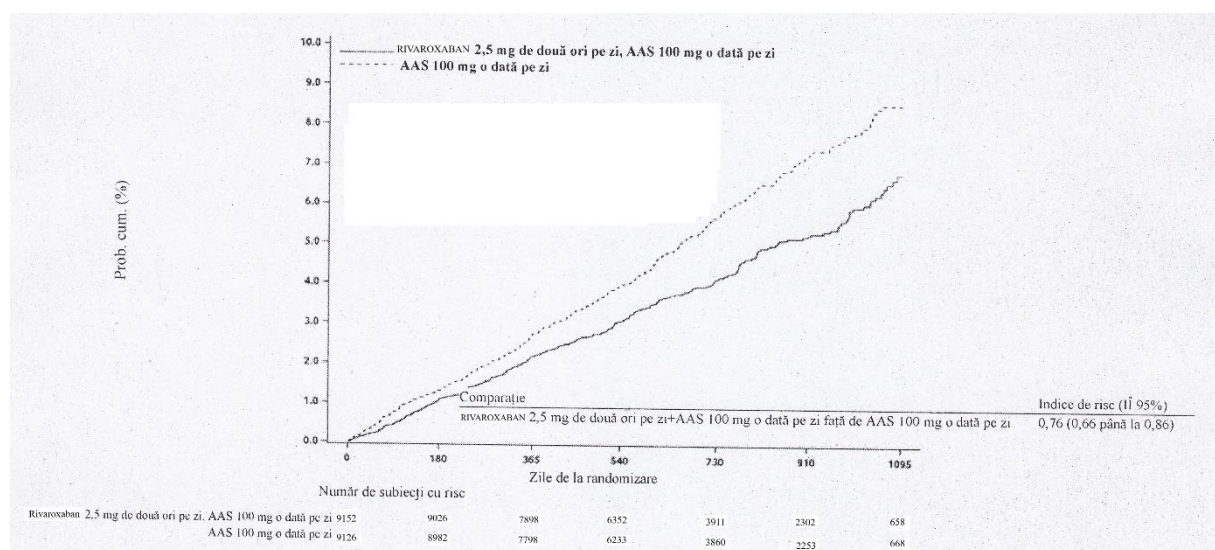
| Populația de studiu                                                                                                        | Populația de studiu <sup>a)</sup>                                                                   |                                                |                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Doza de tratament                                                                                                          | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (risc cum. %) | AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (risc cum. %) | Indice de risc (ÎI 95 %) Valoarea p <sup>b)</sup> |
| letală, în afara unui organ vital)                                                                                         |                                                                                                     |                                                |                                                   |
| - Hemoragie care necesită spitalizare (non-letală, în afara unui organ vital, care nu necesită reintervenție chirurgicală) | 208 (2,9%)                                                                                          | 109 (1,6%)                                     | 1,91 (1,51;2,41)<br>p < 0,00001                   |
| - Cu ședere peste noapte                                                                                                   | 172 (2,3%)                                                                                          | 90 (1,3%)                                      | 1,91 (1,48;2,46)<br>p < 0,00001                   |
| - Fără ședere peste noapte                                                                                                 | 36 (0,5%)                                                                                           | 21 (0,3%)                                      | 1,70 (0,99;2,92)<br>p = 0,04983                   |
| Hemoragie gastrointestinală majoră                                                                                         | 140 (2,0%)                                                                                          | 65 (1,1%)                                      | 2,15 (1,60;2,89)<br>p < 0,00001                   |
| Hemoragie intracraniană majoră                                                                                             | 28 (0,4%)                                                                                           | 24 (0,3%)                                      | 1,16 (0,67;2,00)<br>p = 0,59858                   |

a) setul de analiză din populația cu intenție de tratament, analize primare

b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritmic

ÎI: interval de încredere; risc cum.: riscul cumulativ de incidență (estimări Kaplan-Meier) la 30 luni; ISTH: Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază.

**Figura 2: Timpul până la prima apariție a criteriului de evaluare primar de eficacitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS**



ÎI: Interval de încredere

**Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice**

În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb VOYAGER PAD, 6564 de pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxabanului plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta  $\geq 50$  de ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată, evidențiată prin toate din următoarele: clinic (de exemplu, limitări funcționale), anatomic (de exemplu, dovezi imagistice de BAP distală față de artera iliacă externă) și hemodinamic (indice gleznă-braț [ABI]  $\leq 0,80$  sau indice deget de la picior-braț [TBI]  $\leq 0,60$  pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI  $\leq 0,85$  sau TBI  $\leq 0,65$  pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor inferioare). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar dual  $> 6$  luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFG  $< 15$  ml/minut.

Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta  $> 75$  ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată mediană de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început imediat ce era posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei.

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța, reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI, a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10).

Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9).

**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III VOYAGER PAD**

| Populația de studiu                            | Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup> |                                                                        |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Dozele de tratament                            | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=3286<br>n (risc cum. %) <sup>c)</sup> | AAS 100 mg o dată pe zi<br><br>N=3278<br>n (risc cum. %) <sup>c)</sup> | Indice de risc (ÎI 95%) <sup>d)</sup>          |
| Rezultatul primar de eficacitate <sup>b)</sup> | 508 (15,5%)                                                                                                            | 584 (17,8%)                                                            | 0,85 (0,76;0,96)<br>p = 0,0043 <sup>e)</sup> * |
| - IM                                           | 131 (4,0%)                                                                                                             | 148 (4,5%)                                                             | 0,88 (0,70;1,12)                               |
| - Accident vascular ischemic                   | 71 (2,2%)                                                                                                              | 82 (2,5%)                                                              | 0,87 (0,63;1,19)                               |
| - Deces din cauză CV                           | 199 (6,1%)                                                                                                             | 174 (5,3%)                                                             | 1,14 (0,93;1,40)                               |

| Populația de studiu                                                                                            | Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup> |                                                                        |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Dozele de tratament                                                                                            | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=3286<br>n (risc cum. %) <sup>c)</sup> | AAS 100 mg o dată pe zi<br><br>N=3278<br>n (risc cum. %) <sup>c)</sup> | Indice de risc (Î 95%) <sup>d)</sup>           |
| - Ischemie acută a membrelor <sup>f)</sup>                                                                     | 155 (4,7%)                                                                                                             | 227 (6,9%)                                                             | 0,67 (0,55;0,82)                               |
| - Amputație majoră de etiologie vasculară                                                                      | 103 (3,1%)                                                                                                             | 115 (3,5%)                                                             | 0,89 (0,68;1,16)                               |
| Rezultatul secundar de eficacitate                                                                             |                                                                                                                        |                                                                        |                                                |
| Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor                   | 584 (17,8%)                                                                                                            | 655 (20,0%)                                                            | 0,88 (0,79;0,99)<br>p = 0,0140 <sup>e)</sup> * |
| Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică | 262 (8,0%)                                                                                                             | 356 (10,9%)                                                            | 0,72 (0,62;0,85)<br>p < 0,0001 <sup>e)</sup> * |
| Mortalitatea din orice cauză                                                                                   | 321 (9,8%)                                                                                                             | 297 (9,1%)                                                             | 1.08 (0,92;1,27)                               |
| Evenimente TEV                                                                                                 | 25 (0,8%)                                                                                                              | 41 (1,3%)                                                              | 0,61 (0,37;1,00)                               |

a) setul de analiză cu intenție de tratament, analize primare, adjuocate ICAC

b) criteriul compus reprezentat de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces din cauză CV (deces din cauză CV și cauză necunoscută a decesului), ALI și amputație majoră de etiologie vasculară

c) se ia în considerare numai prima apariție a evenimentului aparținând rezultatului sub analiză în sfera de date de la un subiect

d) HR (Î 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.

e) Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.

f) ischemia acută de membru este definită ca agravare bruscă, semnificativă, a perfuziei membrelor, fie cu nou deficit de puls, fie necesitând intervenție terapeutică (adică tromboliză sau trombectomie, sau revascularizare urgentă) și ducând la spitalizare

\* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.

ALI: ischemie acută de membru inferior; Î interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

**Tabelul 10: Rezultatele privind siguranța din studiul de fază III VOYAGER PAD**

| Populația de studiu                                                          | Pacienți după proceduri recente de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice <sup>a)</sup>       |                                                                        |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dozele de tratament                                                          | Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi<br>N=3256<br>n (risc cum. %) <sup>b)</sup> | AAS 100 mg o dată pe zi<br><br>N=3248<br>n (risc cum. %) <sup>b)</sup> | Indice de risc (Î 95%) <sup>c)</sup><br>Valoarea p <sup>d)</sup> |
| Hemoragie majoră TIMI (CABG / non-CABG)                                      | 62 (1,9%)                                                                                                              | 44 (1,4%)                                                              | 1,43 (0,97;2,10)<br>p = 0,0695                                   |
| - Hemoragie letală                                                           | 6 (0,2%)                                                                                                               | 6 (0,2%)                                                               | 1,02 (0,33;3,15)                                                 |
| - Hemoragie intracranială                                                    | 13 (0,4%)                                                                                                              | 17 (0,5%)                                                              | 0,78 (0,38;1,61)                                                 |
| - Hemoragie manifestă asociată cu scăderea Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15% | 46 (1,4%)                                                                                                              | 24 (0,7%)                                                              | 1,94 (1,18;3,17)                                                 |
| Hemoragie majoră conform ISTH                                                | 140 (4,3%)                                                                                                             | 100 (3,1%)                                                             | 1,42 (1,10;1,84)<br>p = 0,0068                                   |
| - Hemoragie letală                                                           | 6 (0,2%)                                                                                                               | 8 (0,2%)                                                               | 0,76 (0,26;2,19)                                                 |
| - Hemoragie neletală critică la nivel de organ                               | 29 (0,9%)                                                                                                              | 26 (0,8%)                                                              | 1,14 (0,67;1,93)                                                 |
| Hemoragie neletală critică la nivel de organ ISTH                            | 246 (7,6%)                                                                                                             | 139 (4,3%)                                                             | 1,81 (1,47;2,23)                                                 |

a) Setul de analiză privind siguranța (toți subiecții randomizați cu cel puțin o doză de medicament de studiu), ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudicare

b) n = numărul de subiecți cu evenimente, N = numărul de subiecți cu risc, % =  $100 * n/N$ , n/100p-ani = raportul numărului de subiecți cu evenimente de incident / timpul cu risc cumulativ

c) HR (Î 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.

d) Valoarea p bilaterală se bazează pe testul de rang logaritmice stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul ca factor

#### BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul COMMANDER HF a inclus 5022 de pacienți cu insuficiență cardiacă și boală arterială coronariană semnificativă (BAC) după o spitalizare cu insuficiență cardiacă decompensată (HF), pacienți care au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (N=2507) sau placebo, respectiv (N=2515). Durata totală medie a tratamentului în studiu a fost de 504 de zile.

Pacienții trebuie să fi avut insuficiență cardiacă simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejeție ventriculară stângă (LVEF) de  $\leq 40\%$  în decurs de un an de la înrolare. La momentul inițial, fracția de ejeție mediană a fost 34% (IQR: 28-38%) și 53% dintre subiecți au fost cu clasele III sau IV NYHA.

Analiza primară a eficacității (de exemplu, compusul tuturor cauzelor de mortalitate, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat diferența statistică semnificativă între grupul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul placebo cu un RR = 0,94 (95% Î 0,84 – 1,05), p=0,270. Pentru mortalitatea de toate cauzele nu a existat diferență între rivaroxaban și placebo în numărul de evenimente (rata evenimentelor pe 100 pacient-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; 95% Î: 0,87 – 1,10; p=0,743). Rata evenimentelor pentru IM pe

100 pacient-ani (rivaroxaban vs placebo) a fost 2,08 vs 2,52 (RR= 0,83; 95% ÎI: 0,63 – 1,08; p=0,165) și pentru accident vascular cerebral rata evenimentelor pe 100 pacient-ani a fost 1,08 vs 1,62 (RR: 0,66; 95% ÎI: 0,47 - 0,95; p=0,023). Obiectivul primar de siguranță (de exemplu, compusul sângerării letale sau sângerare într-un spațiu critic cu potențial de dizabilitate permanentă) a apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și la 23 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo, respectiv (RR=0,80 95% ÎI: 0,43 – 1,49; p=0,484). A existat o creștere semnificativă a sângerării majore (clasificare conform ISTH) în grupul care a primit rivaroxaban comparativ cu grupul placebo (rata evenimente pe 100 pacient-ani: 2,04 vs 1,21, RR 1,68; 95% ÎI: 1.18 - 2.39; p=0,003). La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, efectele tratamentului pentru subgrupul din studiul COMPASS au fost similare cu cele ale întregii populații din studiu (vezi pct. Pacienți cu BAC/BAP).

#### 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

Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rivaroxaban la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentrațiile 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 comprimatul cu doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau  $C_{max}$  ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.

Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiții de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastrointestinal. 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 unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu 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.

#### Distribuție

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

#### Metabolizare și eliminare

Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală și cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreției renale directe sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreției renale active.

Rivaroxaban este metabolizat prin intervenția CYP3A4, CYP2J2 și a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părții morfolinonice și hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigațiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) și PRCM (proteina de rezistență față de cancerul mamar). Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăsește în plasma umană, fără metaboliți majori sau activi prezenți în circulație. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/oră, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanță cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbție. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri și cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

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

##### *Pacienți vârstnici*

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

##### *Greutate corporală diferită*

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

##### *Diferențe interetnice*

Nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populațiile caucaziene, afroamericane, 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 cu ciroză clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență renală*

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei 15 -29 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4; 1,5 și respectiv 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5; 1,9 și respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3; 2,2 și respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicațiile SCA și BAC/BAP la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

#### Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu SCA, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90 %) la 2 – 4 ore și la aproximativ 12 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 47 (13 - 123) și, respectiv, 9,2 (4,4 – 18) mcg/l.

#### Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

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

### **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 plasmatice crescute ale IgG și IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

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

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
Hipromeloză  
Laurilsulfat de sodiu  
Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol  
Talc  
Oxid galben de fer E172

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### Comprimatate zdrobite

Comprimatatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și în 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**

Blistere transparente din PVC-PVDC/Al disponibile în cutii a câte 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 168 sau 196 de comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

#### Zdrobirea comprimatelor

Comprimatatele de Enkia 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 (50 ml). Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, la expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 2,5 mg.

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

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,  
Cipru

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

15914/2025/01-11

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

Data primei autorizări: martie 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2025