

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține rivaroxaban 2,5 mg și acid acetilsalicilic 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 315,05 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

O capsulă de culoare albă, opacă, de mărimea '00' ($23,5 \pm 0,4$ mm) care conține două comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, netede pe ambele fețe și o pulbere cristalină albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xanirva Duo, administrat în monoterapie sau în asocieri cu 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).

Xanirva Duo este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală a arterelor coronariene (BAC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

- SCA

Pacienții trebuie să administreze o capsulă de Xanirva Duo de două ori pe zi în monoterapie sau, adăugată unei doze zilnice de 75 mg clopidogrel sau unei doze zilnice standard de ticlopidină.

Tratamentul trebuie evaluat periodic pentru fiecare pacient în parte, 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 Xanirva Duo trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea unui eveniment de SCA (incluzând procedurile de revascularizare); cel mai devreme după 24 ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui în mod normal să fie întrerupt.

- BAC/BAP

Pacienții trebuie să ia o capsulă Xanirva Duo de 2 ori pe zi.

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 să fie determinată în mod individual pentru fiecare pacient, pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscul de sângerare.

- SCA, BAC/BAP

Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar

La pacienții cu evenimente trombotice acute sau cu proceduri vasculare și care necesită tratament antiplachetar dual, continuarea tratamentului cu Xanirva Duo trebuie evaluată în funcție de tipul de eveniment sau procedură și regimul de tratament antiplachetar.

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 Xanirva Duo

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

Trecerea de la Xanirva Duo la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

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

La pacienții la care se face trecerea de la Xanirva Duo la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR. În perioada în care pacienților li se administrează Xanirva Duo concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban 2,5 mg/acid acetilsalicilic. La întreruperea administrării Xanirva Duo, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xanirva Duo

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

Trecerea de la Xanirva Duo la anticoagulante administrate parenteral

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche crescute semnificativ la acest grup de pacienți. Riscul de insuficiență renală și insuficiență renală acută poate fi crescut și mai mult de acidul acetilsalicilic. Administrarea Xanirva Duo este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

Xanirva Duo 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. Este necesară monitorizare medicală atentă atunci când pacienții cu insuficiență hepatică sunt tratați cu Xanirva Duo (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Riscul de hemoragie crește odată cu vârsta (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 Xanirva Duo la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Xanirva Duo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Xanirva Duo este indicat administrării orale.

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

La pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, capsulele pot fi deschise și conținutul capsulei poate fi zdrobit și amestecat cu apă, imediat înainte de utilizare, putând fi astfel administrat pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la alți salicilați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

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

Diateza hemoragică.

Crize de astm bronșic cauzate de administrarea de salicilați sau substanțe cu efect similar, în special antiinflamatoare nesteroidiene.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență cardiacă severă, necontrolată

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

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

Tratamentul concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienți cu antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar, sau orice tip de accident vascular mai recent de o lună (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent cu metotrexat în doză de 15 mg sau mai mult pe săptămână (vezi pct. 4.5).

Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză 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 a fost investigată în administrare concomitentă cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie și AAS plus clopidogrel/ticlopidină.

La pacienții cu BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 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 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 antiplachetare, 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 anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

Este necesară monitorizare medicală atentă în special în următoarele cazuri:

- Hipersensibilitate la alte analgezice/antiinflamatoare/antireumatice sau alte substanțe alergene (vezi pct. 4.3)
- Alte alergii (de exemplu, reacții cutanate, mâncărime, urticarie)
- Astm bronșic, febra fânului, umflarea mucoasei nazale (polipi nazali) sau tulburări respiratorii cronice
- Antecedente de ulcere gastrointestinale sau sângerare
- Pacienți cu insuficiență hepatică
- Pacienți cu insuficiență renală sau circulație cardiovasculară redusă (de exemplu, boală vasculară renală, insuficiență cardiacă congestivă, scăderea volumului circulator, intervenții chirurgicale majore, sepsis sau evenimente hemoragice severe): riscul de insuficiență renală și insuficiență renală acută poate fi crescut și mai mult de acidul acetilsalicilic

- Înainte de o intervenție chirurgicală (chiar și proceduri minore, cum sunt extracțiunile dentare): tendința de a sângera poate fi crescută
- Pacienți cu deficit sever de glucozo-6-fosfat dehidrogenază: acidul acetilsalicilic poate induce hemoliză sau anemie hemolitică. Riscul de hemoliză poate fi crescut de factori precum doze mari, febră sau infecții acute.

La doze mici, acidul acetilsalicilic reduce excreția de acid uric. În consecință, acest lucru poate declanșa un atac de gută la pacienții care prezintă risc.

Risc hemoragic

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

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât în cazul tratamentului cu unul sau două medicamente antiplachetare. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi de valoare pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel monitorizate.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea Xanirva Duo în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce 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, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare. Riscul de insuficiență renală severă poate fi crescut și mai mult de acidul acetilsalicilic. Utilizarea Xanirva Duo este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct 4.2 și 4.3).

Xanirva Duo 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 plasmatiche de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă utilizarea Xanirva Duo 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 plasmatiche ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot duce la 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) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Pacienții tratați cu Xanirva Duo trebuie să primească tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare și trebuie sfătuiți să discute cu medicul dacă iau Xanirva Duo și intenționează să utilizeze AINS cum sunt ibuprofen sau naproxen.

Este necesară monitorizarea medicală atentă în cazul tratamentului anticoagulant concomitent.

Alți factori de risc hemoragic

Similar altor medicamente antitrombotice, Xanirva Duo 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 boală de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

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

- cu vârsta ≥ 75 ani, dacă se administrează concomitent clopidogrel sau ticlopidină. Raportul risc-beneficiu al tratamentului trebuie evaluat individual în mod regulat.
- cu greutate corporală mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent clopidogrel sau ticlopidină.
- pacienți cu BAC cu insuficiență cardiacă severă simptomatică. Datele din studii arată că acești pacienți pot avea beneficii mai reduse în urma tratamentului 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 dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

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

Pacienți cu proteze valvulare

Xanirva Duo nu trebuie utilizat pentru profilaxia anti-trombotică la pacienții cărora li s-a efectuat recent o înlocuire valvulară aortică transcater (TAVR). Siguranța și eficacitatea Xanirva Duo nu a fost studiată la pacienții cu proteze valvulare cardiace, prin urmare nu sunt disponibile date pentru a putea afirma că Xanirva Duo produce un efect anticoagulant adecvat la această grupă de pacienți. Tratamentul cu Xanirva Duo nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD) inclusiv rivaroxaban nu sunt recomandate pentru pacienți cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. La pacienții triplu pozitivi (pentru anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Pacienți cu accident vascular cerebral și/sau AIT în antecedente

Pacienți cu SCA

Xanirva Duo 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 cu rivaroxaban.

Pacienți cu BAC/BAP

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu BAC/BAP cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar, sau ischemic, sau accident vascular non-lacunar în luna precedentă (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 Xanirva Duo trebuie evitat la acești pacienți cărora li se administrează tratament antiplachetar.

Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Atunci când se utilizează rahianestezia (anestezia spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice au un risc de apariție a unui hematom 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 tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de Xanirva Duo.

Xanirva Duo poate necesita întreruperea tratamentului deoarece inhibitorii agregării plachetare cresc de obicei riscul de sângerare, iar timpul de sângerare poate fi prelungit.

Trebuie luat 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 Xanirva Duo 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 Xanirva Duo trebuie întreruptă, deoarece inhibitorii agregării plachetare pot să cauzeze prelungirea timpului de sângerare și o predispoziție crescută la sângerare.

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

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

Vârșnici

Pacienții vârstnici sunt deosebit de susceptibili la reacțiile adverse ale AINS, inclusiv acidul acetilsalicilic, în special sângerări gastrointestinale și perforații care pot fi letale (vezi pct. 4.2). În cazul în care este necesară un tratament prelungit, pacienții trebuie evaluați în mod regulat (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 sindrom DRESS, în asocierie 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 Xanirva Duo 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 despre excipienți

Xanirva Duo 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

Nu s-au efectuat studii de interacțiune utilizând Xanirva Duo. Deoarece Xanirva Duo conține rivaroxaban și acid acetilsalicilic, orice interacțiuni care au fost identificate individual cu acești agenți pot apărea cu Xanirva Duo.

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 Xanirva Duo 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. Această creștere nu este considerată 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. Cel mai probabil interacțiunea cu eritromicina nu este 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} . Cel mai probabil interacțiunea cu fluconazolul nu este 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 a Xanirva Duo cu dronedarona, din cauza datelor clinice limitate existente pentru dronedarona.

Anticoagulante/terapie trombolitică

Xanirva Duo poate crește riscul de sângerare dacă este administrat înainte de terapia trombolitică. Prin urmare, trebuie acordată atenție semnelor de sângerare externă sau internă (de exemplu, echimoze) la pacienții care urmează să primească terapie trombolitică.

După administrarea concomitentă de enoxaparina (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 în cazul tratamentului concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

AINS/Medicamente antiinflamatoare și antireumatice

Este necesară precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu AINS și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare, iar timpul de sângerare poate fi prelungit (vezi pct. 4.4).

Medicamentele antiinflamatoare și antireumatice care conțin salicilați cresc riscul de ulcer gastrointestinal și sângerare.

Utilizarea concomitentă (în aceeași zi) a unor AINS, cum sunt ibuprofenul și naproxenul, poate diminua efectul antiplachetar ireversibil al acidului acetilsalicilic. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Administrarea unor AINS, cum sunt ibuprofenul sau naproxenul, la pacienții cu risc cardiovascular crescut poate limita efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic (vezi pct. 4.4).

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării trombocitelor atunci când este administrat concomitent. Într-un studiu în care a fost luată o doză unică de 400 mg de ibuprofen cu 8 ore înainte sau 30 minute după administrarea unui medicament cu eliberare rapidă a acidului acetilsalicilic (81 mg), efectul acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau agregării trombocitelor a fost redus. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate disponibile și a incertitudinilor la extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu este posibil să se tragă concluzii ferme cu privire la utilizarea regulată a ibuprofenului. Utilizarea ocazională a ibuprofenului este puțin probabil să provoace o interacțiune clinică relevantă.

Inhibitori ai agregării plachetare

A fost observată prelungirea timpului de sângerare relevantă clinic, după administrarea concomitentă de inhibitori ai agregării plachetare ale acidului acetilsalicilic, de ex. ticlopidină, clopidogrel.

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.

Glucocorticoizi sistemici

Glucocorticoizii sistemici (cu excepția hidrocortizonului ca terapie de substituție pentru boala Addison) au crescut riscul de sângerare gastrointestinală și ulcere, atunci când sunt administrați concomitent cu acid acetilsalicilic.

Alcool etilic

Alcoolul a crescut riscul de ulcere gastrointestinale și hemoragie atunci când a fost administrat concomitent cu acid acetilsalicilic.

Digoxină și litiu

Acidul acetilsalicilic afectează excreția renală de digoxină și litiu, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină și litiu la inițierea și terminarea tratamentului cu acid acetilsalicilic. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Medicamente antidiabetice de exemplu sulfoniluree și insulină

Salicilații pot crește efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice. Astfel, o oarecare scădere a dozei de medicament antidiabetic poate fi adecvată dacă sunt utilizate doze mari de salicilați. Se recomandă un control crescut al glicemiei.

Metotrexat

Acidul acetilsalicilic crește toxicitatea hematologică a metotrexatului din cauza scăderii clearance-ului renal al metotrexatului de către acidul acetilsalicilic. Prin urmare, este contraindicată utilizarea concomitentă de metotrexat (la doze > 15 mg/săptămână) cu acid acetilsalicilic. La doze <15 mg/săptămână, trebuie efectuate evaluări săptămânale ale hemogramei în primele săptămâni de asociere. Este necesară o monitorizare suplimentară în prezența funcției renale chiar și ușor afectate, precum și la vârstnici (vezi pct. 4.3).

Ciclosporină, tacrolimus

Utilizarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei și tacrolimusului. În cazul utilizării concomitente a acestor medicamente și acid acetilsalicilic, trebuie monitorizată funcția renală.

Acidul valproic

S-a raportat că acidul acetilsalicilic scade legarea valproatului de albuminele serice, crescând astfel concentrațiile plasmatiche libere la starea de echilibru.

Fenitoină

Salicilatul scade legarea fenitoinii de albuminele plasmatiche. Acest lucru poate să ducă la scăderea concentrației totale de fenitoină în plasmă și creșterea fracției de fenitoină liberă. Concentrația nelegată și, prin urmare, efectul terapeutic, nu par să fie modificate semnificativ.

Inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamidă)

Poate duce la acidoză severă și toxicitate crescută la nivelul sistemului nervos central.

ISRS/IRSN

La fel ca în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de hemoragie în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat asupra trombocitelor.

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 aditive.

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

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la C_{min} de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influențate într-o 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, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche 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 formă izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.

Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

S-a observat o scădere a efectului atunci când acidul acetilsalicilic a fost administrat concomitent cu antagoniști ai aldosteronului (spironolactonă și canrenoat), diuretice de ansă (de exemplu furosemid), agenți antihipertensivi (în special inhibitori ECA), agenți uricozurici (de exemplu, probenecid, benzbromaronă).

Dacă este utilizat concomitent, metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării trombocitelor. Prin urmare, metamizolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care iau Xanirva Duo pentru cardioprotecție.

Parametri de laborator

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța și eficacitatea Xanirva Duo la femeile gravide nu au fost stabilite.

Studiile cu rivaroxaban la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate avea un efect dăunător asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrionare/fetale.

Datele din studiile epidemiologice indică un risc crescut de avort spontan, deformări ale inimii și gastroschizis în urma utilizării unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii.

Din cauza potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare, al dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, riscului crescut de avort, malformații ale inimii și gastroschizis, Xanirva Duo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

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

Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Xanirva Duo la femeile care alăptează nu au fost stabilite.

Datele din studiile la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte.

Cantități mici din substanța activă acid acetilsalicilic și metaboliții săi sunt excretați în laptele uman.

Prin urmare, Xanirva Duo 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 luând în considerare beneficiul alăptării pentru sugăr și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu Xanirva Duo 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 cu administrarea de rivaroxaban (vezi pct. 5.3).

Acidul acetilsalicilic aparține unui grup de medicamente (AINS) care pot afecta fertilitatea la femei. Acest efect este reversibil la oprirea medicamentului.

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

Xanirva Duo are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt sincopa (frecvența: mai puțin frecvente) și amețelile (frecvența: frecvente) în timpul tratamentului cu rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Nu au fost efectuate studii clinice terapeutice cu Xanirva Duo 2,5 mg/ 50 mg capsule, cu toate acestea, bioechivalența dintre Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule cu rivaroxaban și acid acetilsalicilic administrate concomitent a fost demonstrată printr-un studiu clinic PK/PD (studiu clinic PAO-P8-022) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate pentru Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule în timpul studiului clinic PAO-P8-022 au fost în concordanță cu profilurile de siguranță cunoscute ale rivaroxaban și acidului acetilsalicilic atunci când sunt administrate ca medicamente separate.

În acest studiu, la 67 de subiecți sănătoși li s-a administrat Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule, iar cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea (7,3%) și constipația (4,4%).

Rivaroxaban

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III. Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban au fost sângerări (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos). Sângerările cel mai frecvent raportate au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia tractului gastrointestinal (3,8 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate cu tratamentul cu rivaroxaban și acid acetilsalicilic, fie în monoterapie sau în combinație, sunt sumarizate în Tabelul 1 de mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ 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)

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				

Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator) ^a	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) ^{a,b} , trombocitopenie ^a	Hemoragii (inclusiv epistaxis, sângerări gingivale, sângerări cutanate sau sângerări la nivelul tractului genitourinar cu posibilitatea prelungirii timpului de sângerare) ^c		Hemoliză ^c Anemie hemolitică ^c
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacție alergică ^a , dermatită alergică ^a , angioedem și edem alergic ^a	Hipersensibilitate (inclusiv reacții de hipersensibilitate pe piele, tractul respirator, tractul gastrointestinal și sistemul cardiovascular, în special la pacienții cu astm bronșic) ^c	Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic ^a	
Tulburări ale sistemului nervos				
Amețeli ^a , cefalee ^a	Hemoragie cerebrală și intracraniană ^{a,c} , sincopă ^a			
Tulburări oculare				
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală) ^a				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie ^a			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială ^a , hematom ^a				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis ^a , hemoptizie ^a			Pneumonie eozinofilică ^a	
Tulburări gastrointestinale				

Sângerare gingivală ^a , hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală) ^{a,c} , dureri gastrointestinale și abdominale ^{a,c} , dispepsie ^{a,c} , greață ^{a,c} , constipație ^{a,b} , diaree ^{a,c} , vărsături ^{a,b,c} , pirozis ^c	Xerostomie ^a ulcere gastrointestinale ^c , hemoragii gastrointestinale ^c , anemie prin deficit de fier ^c , inflamație gastrointestinală ^c			
Tulburări hepatobiliare				
Creșterea valorilor transaminazelor serice ^a	Insuficiență hepatică ^a , creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei ^a , creșterea concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline ^{a,b} , creșterea concentrațiilor serice ale GGT ^{a,b}	Icter ^a , creșterea concentrațiilor serice ale bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT) ^a , colestază ^a , hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) ^a		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat) ^a , erupție cutanată tranzitorie ^a , echimoză ^a , hemoragie cutanată și subcutanată ^a	Urticarie ^a , reacție cutanată (inclusiv foarte rare cazuri de eritem polimorf) ^c		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică ^a , Sindrom DRESS ^a	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Durere la nivelul extremităților ^{a,b}	Hemartroză ^a	Hemoragie musculară ^a		Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare				

Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie ^d) ^a , insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice) ^a			Insuficiență renală acută ^c , Insuficiență renală ^c	Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie ^a , Nefropatie legată de anticoagulante ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^{a,b} , edem periferic ^a , scădere a tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie) ^a	Indispoziție (incluzând stare generală de rău) ^a	Edem localizat ^{a,b}		
Investigații diagnostice				
	Creșterea concentrațiilor serice ale LDH ^{a,b} , creșterea concentrațiilor serice ale lipazei ^{a,b} , creșterea concentrațiilor serice ale amilazei ^{a,b}			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii) ^a , Contuzie ^a , secreții la nivelul plăgii ^{a,b}		Pseudoanevrism vascular ^{a,c}		
Tulburări metabolice și de nutriție				
			Hipoglicemie ^c , excreție fracționată a acidului uric ^c , gută ^c	

^a: observat cu rivaroxaban atunci când este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic

^b: observat cu rivaroxaban atunci când este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie electivă de șold sau genunchi

^c: observat cu acid acetilsalicilic ca monoterapie

^d: observat cu rivaroxaban atunci când este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței, fiind foarte frecvente la femeile <55 ani

^e: observat ca mai puțin frecvent cu rivaroxaban atunci când este administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (după intervenție coronariană percutanată)

Tabelul 1: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse la tratamentul cu rivaroxaban și acid acetilsalicilic, fie ca monoterapie, fie în combinație

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Din cauza mecanismului de acțiune, administrarea rivaroxabanului poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare clinic manifestă sau ocultă din orice țesut sau organ, cu apariția unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv evoluție letală) pot varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul hemoragiei și/sau anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală intensificată și/sau prelungită) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită.

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

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

Au existat raportări rare până la foarte rare de hemoragie severă asociată cu administrarea acidului acetilsalicilic, cum sunt hemoragia cerebrală, în special la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată și/sau sub tratament anticoagulant concomitent, care în cazuri izolate poate pune viața în pericol.

Au fost raportate hemoliză și anemie hemolitică la pacienții cu deficit sever de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic.

Sângerări, cum sunt sângerări nazale, sângerări gingivale, sângerări cutanate sau sângerări ale tractului genitourinar cu timp de sângerare posibil prelungit (vezi pct. 4.4). Acest efect poate persista timp de 4 până la 8 zile după administrarea acidului acetilsalicilic.

În cazul unei leziuni anterioare a mucoasei intestinale, în lumenul intestinal se pot dezvolta membrane multiple, potențial urmate de stenoză după administrarea acidului acetilsalicilic. Dacă apar scaune negre sau vărsături cu sânge (semne de sângerare gastrică severă), trebuie anunțat imediat un medic.

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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Rivaroxaban

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

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban (consultați 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 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, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide sau tratamentul 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 unui agent specific de inversare a inhibitorului de factor Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, sau a unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore trebuie luat în considerare 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 persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică de beneficii și nici experiență cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

Acid acetilsalicilic

Se face o distincție între supradozajul cronic de acid acetilsalicilic cu tulburări predominant nervoase centrale, cum sunt somnolență, amețeală, confuzie sau greață („salicilism”) și intoxicația acută.

Caracteristica predominantă a intoxicației acute cu acid acetilsalicilic este un dezechilibru acido-bazic sever. Chiar și în intervalul dozelor terapeutice, alcaloza respiratorie apare din cauza unei frecvențe respiratorii crescute. Acest lucru este compensat de excreția renală crescută de carbonat acid, astfel încât pH-ul sângelui este normal. La doze toxice, o astfel de compensare nu mai este suficientă, iar pH-ul și concentrațiile de hidrogen carbonat din sânge scad. Concentrația plasmatică de PCO₂ poate fi uneori normală. Tabloul clinic pare a fi acidoză metabolică. Cu toate acestea, este de fapt o combinație de acidoză respiratorie și metabolică. Motivele pentru aceasta sunt: respirația restricționată de dozele toxice, acumularea de acid, parțial ca urmare a scăderii excreției renale (acid sulfuric și fosforic, precum și acidul salicilic, acidul lactic, acidul acetoacetic, printre altele) din cauza afectării metabolismului carbohidraților. Rezultă astfel un dezechilibru electrolitic. Se pierd cantități mai mari de potasiu.

Simptome de intoxicație acută

Simptomele nivelurilor mai ușoare de intoxicație acută (200 – 400 μg/ml): Pe lângă tulburările echilibrului acido-bazic și ale echilibrului electrolitic (de exemplu, pierderea de potasiu),

hipoglicemie, erupții cutanate și sângerări gastrointestinale, au existat raportări de hiperventilație, tinitus, greață, vărsături, tulburări de vedere și auz, durere de cap, amețeală și confuzie.

În cazul unei intoxicații severe (peste 400 μg/ml), pot apărea delir, tremor, dispnee, transpirație, exsiccază, hipertermie și comă.

Dacă intoxicația se dovedește letală, insuficiența respiratorie este de obicei cauza morții.

Tratamentul intoxicației

Opțiunile pentru tratamentul intoxicației cu acid acetilsalicilic depind de amploarea, stadiul și simptomele clinice ale intoxicației. Acestea sunt în concordanță cu măsurile obișnuite de reducere a absorbției substanței active și de control al echilibrului fluidelor și electroliților și de reglarea temperaturii și a respirației. Măsurile pentru accelerarea clearance-ului și readucerea echilibrului acido-bazic și electrolitic la normal sunt prioritare. Pe lângă utilizarea soluțiilor perfuzabile de carbonat acid de sodiu și clorură de potasiu, se mai administrează diuretice. Urina trebuie să aibă o reacție bazică, astfel încât nivelul de ionizare al salicilaților să crească și astfel rata de redifuzie în la nivelul tubulilor renali să scadă.

Controlul concentrațiilor sanguine (pH, PCO₂, carbonat acid, potasiu etc.) este foarte recomandat. Hemodializa poate fi necesară în cazuri severe.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, inhibitori ai agregării plachetare excluzând heparina, codul ATC: B01AF51.

Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule este o combinație de doi agenți antitrombotici pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice.

Mecanism de acțiune

Rivaroxaban

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.

Acid acetilsalicilic

Acidul acetilsalicilic are un efect antiplachetar ireversibil. Acest efect este obținut prin acetilarea ciclooxigenazei. Formarea tromboxanului A₂ (o prostaglandină care promovează agregarea trombocitelor și are efecte vasoconstrictoare) în trombocite este astfel inhibată ireversibil. Acesta este un efect permanent care durează de obicei pe întreaga durată de viață de 8 zile a unei trombocite.

În mod paradoxal, acidul acetilsalicilic inhibă și formarea prostaciclina (o prostaglandină cu efecte antiplachetare dar vasodilatatoare) în celulele endoteliale ale pereților vasculari. Acest efect este temporar.

Odată ce acidul acetilsalicilic a fost spălat din sânge, prostaciclina este din nou produsă de celulele endoteliale nucleate.

În consecință, la doze mici o dată pe zi (<100 mg/zi), acidul acetilsalicilic blochează tromboxanul A₂ în trombocite fără a afecta semnificativ producția de prostaciclina.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar

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

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

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule, cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența dintre Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule cu rivaroxaban și acid acetilsalicilic administrate concomitent (studiul clinic PAO- P8-022) (pentru parametrii PK vezi pct. 5.2). Demonstrarea efectului farmacodinamic al capsulelor Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg s-a bazat pe un marker surogat, și anume inhibarea sintezei tromboxanului B₂ (TxB₂), care este considerat un surogat larg acceptat pentru agregarea trombocitară și, de asemenea, pentru eficacitate, în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare.

Echivalența PD a Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule cu rivaroxaban și comprimate de acid acetilsalicilic administrate concomitent (studiu clinic PAO-P8-022)

Obiectivul farmacodinamic primar (PD) al acestui studiu a fost acela de a demonstra echivalența în urma administrării de doze orale multiple între Xanirva Duo capsule 2,5 mg/50 mg și comprimatul individual de acid acetilsalicilic administrat concomitent cu Rivaroxaban, pe baza markerului surogat de tromboxan B₂. (TxB₂). În acest studiu, 41 de subiecți sănătoși au fost tratați cu medicamentul testat (1 x Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule) administrat de două ori pe zi (la distanță de aproximativ 12 ore) timp de 8 zile consecutive (pentru un total de 16 administrări). 42 de subiecți sănătoși (inclusiv 10 cu obezitate) au fost tratați cu produsul Referința-1 (1 comprimat filmat Rivaroxaban (Xarelto®) de 2,5 mg) administrat de două ori pe zi timp de 8 zile consecutiv, dimineața și seara (la distanță de aproximativ 12 ore), pentru un total de 16 administrări și Referința-2 (1 comprimat de acid acetilsalicilic (Aspirin®) de 100 mg) administrat o dată pe zi dimineața timp de 8 zile consecutiv, pentru un total de 8 administrări. Pentru administrarea medicamentului de dimineață, Referința-1 și Referința-2 au fost administrate concomitent.

Următorii parametri PD au fost estimați după 8 zile consecutive de administrare, pentru a demonstra echivalența terapeutică:

- Concentrația TxB₂ după 24 de ore (C₂₄) (Tabelul 2)
- Aria TxB₂ sub curba concentrație-timp de la ora zero la 24 de ore (ASC₀₋₂₄) (Tabelul 2)
- Reactivitatea subiecților la tratament (Test sau Referință) (Tabelul 3)

Parametru	Media geometrică LS ^a		Interval de Încredere 95%	
	Tratament-3 (Test) N=38	Tratament-4 (Referință) N=40	Raport (%) Inferior	Superior

C ₂₄	2,41	4,45	54,19	49,07	59,86
ASC ₀₋₂₄	25,54	41,48	61,56	55,00	68,91

^a unitățile sunt ng/ml pentru C₂₄ și ng·ora/ml pentru ASC₂₄

Tabelul 2. Comparația rezultatelor statistice pentru TxB₂ după 8 zile de administrare consecutive (PAO P8-022)

Estimarea limitei de echivalență s-a bazat pe intervalul terapeutic țintă al markerului surogat TxB₂ (1 ng/ml până la 10 ng/ml), care corespunde cu inhibarea TxB₂ > 97%. După 8 zile consecutive de administrare, limita superioară a intervalului de încredere de 95% (ÎÎ) calculată din exponențialul parametrilor transformați în ln C₂₄ în grupul Test și în grupul de Referință, s-au încadrat în ținta terapeutică (<10 ng/ml) cu valori de 2,59 ng/ml, respectiv 4,77 ng/ml (vezi Tabelul 2).

După 8 zile consecutive de administrare, rapoartele Test/Referință (ÎÎ 95%) sunt 54,19% (49,07-59,86%) pentru C₂₄ și 61,56% (55,00-68,91%) pentru ASC₂₄. Rezultatele statistice indică faptul că rapoartele de test/referință ale mediilor geometrice LS și ÎÎ de 95% pentru C₂₄ și ASC₀₋₂₄ au fost în limitele de echivalență (vezi Tabelul 2). Pe baza rezultatelor comparabile ale nivelurilor markerului surogat TxB₂, medicamentul de testat este considerat a fi echivalent terapeutic cu medicamentul de referință administrat în condiții de repaus alimentar la subiecții adulți sănătoși și la subiecții cu obezitate.

De asemenea, a fost evaluat și clasificat răspunsul subiecților la tratament (test sau referință). Subiecții au fost clasificați ca respondenți (inhibare ca tratament de succes: I₂₄ >97%, respondenți cu inhibare incompletă: I₂₄ ≥95% și ≤97%) sau non-respondenți (inhibare ca eșec al tratamentului: I₂₄ <95%) (Tabelul 3).

Tabelul 3 prezintă rezumatul răspunsului subiecților la AAS după administrarea unei doze orale timp de 8 zile a medicamentului FDC (Test – administrat de două ori pe zi) și co-administrarea de Xarelto® (de două ori pe zi) și Aspirin® (100 mg o dată pe zi) pe baza categoriilor de inhibare a markerului surogat TxB₂.

	Tratament			
	Tratament-3 (Test) N=42		Tratament-4 (Referință) N=42	
Responsivitate	n	(%)	n	(%)
Respondenți (I ₂₄ > 97%)	40	100,00	41	97,62
Respondenți cu inhibare incompletă (I ₂₄ ≥ 95% și ≤ 9)	0	0,00	1	2,38
Non-Respondenți (I ₂₄ < 95%)	0	0,00	0	0,00

**Tabelul 3. Rezumatul răspunsului subiecților în ziua 8 după doze multiple
Administrare – Populație farmacodinamică (PAO P8-022)**

După 8 zile de administrare a tratamentului, toți subiecții (100%) au răspuns la medicamentul Test (I₂₄>97%) și 41 din 42 de subiecți (97,62%) au răspuns la medicamentul de Referință (I₂₄>97%), sugerând un grad echivalent de inhibiție între formulările de Test și de Referință (vezi Tabelul 3).

S-a demonstrat că Xanirva Duo oferă un efect terapeutic similar în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotombotice (prin intermediul markerului surogat TxB₂), în comparație cu tratamentul standard, adică administrarea concomitentă de rivaroxaban și AAS, în ciuda diferenței de dozare a medicamentului. Componenta AAS (de două ori pe zi față de o dată pe zi).

Rivaroxaban

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 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 mono terapie 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 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 eficiente 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 5 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.

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5114	Placebo N=5113
	n (%)	n (%)
	Riscul relativ (RR) (Î95%) valoarea-p ^{b)}	
Deces de cauză	313 (6,1%)	376 (7,4%)

cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	
Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Deces de cauză cardiovasculară	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Deces de orice cauză	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Accident vascular cerebral	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboză de stent	61 (1,2%) 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 4. Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Populația de studiu	Pacienți cu sindrom coronarian acut recent la care se efectuează ICP ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2.5 mg, de două ori pe zi, N=3114 n (%) Riscul relativ (RR) (Î 95 %) valoarea-p ^{b)}	Placebo N=3096 n (%)
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Deces de cauză cardiovasculară	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Deces de orice cauză	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Accident vascular cerebral	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboză de stent	47 (1,5%) 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 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 ^{a)}	
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5115 n (%) RR (Î 95%) valoarea-p ^{b)}	Placebo N=5125 N (%)
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI*	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Eveniment hemoragic letal	6 (0,1%)	9 (0,2%)

	0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	
Hemoragie intracraniană simptomatică	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
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) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

* semnificativ din punct de vedere statistic

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

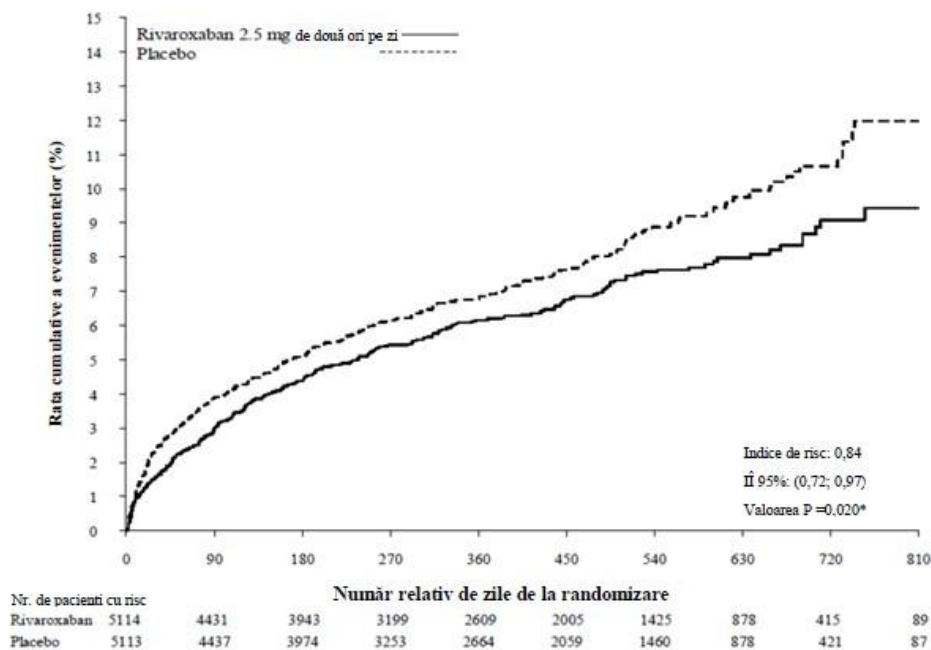


Figura 1: Timpul până la prima apariție a criteriului principal de eficacitate (decesul de cauză cardiovasculară (CV), IM sau accidentul vascular cerebral)

BAC/BAP

Studiul de fază III COMPASS (27395 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 monitorizați 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 vârsta < 65 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 ejecție < 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 criteriul 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 vârsta ≥ 75 ani (incidența 6,3% față de 7,0%) și HR=0,70 (ÎI 95% 0,6-0,8) la pacienții cu vârsta < 75 ani (3,6% față de 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 vârsta ≥ 75 ani (5,2% față de 2,5%) și HR=1,53 (ÎI 95% 1,2-1,9) la pacienții cu vârsta < 75 ani (2,6% față de 1,7%).

Administrarea 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 ulcerații 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.

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP ^{a)}				RR (95% ÎI)	Valoarea p ^{b)}
	Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152	AAS 100 mg o dată pe zi N=9126			
	Pacienți cu evenimente	KM%	Pacienți cu evenimente	KM%		

Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV)	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,7 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- 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 logaritmic

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

ÎÎ: interval de încredere; KM %: estimările Kaplan-Meier ale riscului cumulativ de incidență calculat la 900 zile;

CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic.

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

Populația de studiu	Pacienți cu BAC/BAP^{a)}		
Doza de tratament	Rivaroxaban 2,5 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.%)	Riscul Relativ (95% ÎÎ) Valoarea p^{b)}
Hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Hemoragie letală	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Hemoragie simptomatică în organ vital (non-letală)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Hemoragie la nivelul locului intervenției chirurgicale care necesită reintervenție chirurgicală (non-letală, în afara unui organ vital)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- 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) p < 0,00001
- Cu ședere peste noapte	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Fără ședere peste noapte	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
- Hemoragie gastrointestinală majoră	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
- Hemoragie intracraniană	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00)

majoră		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 logaritm

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

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

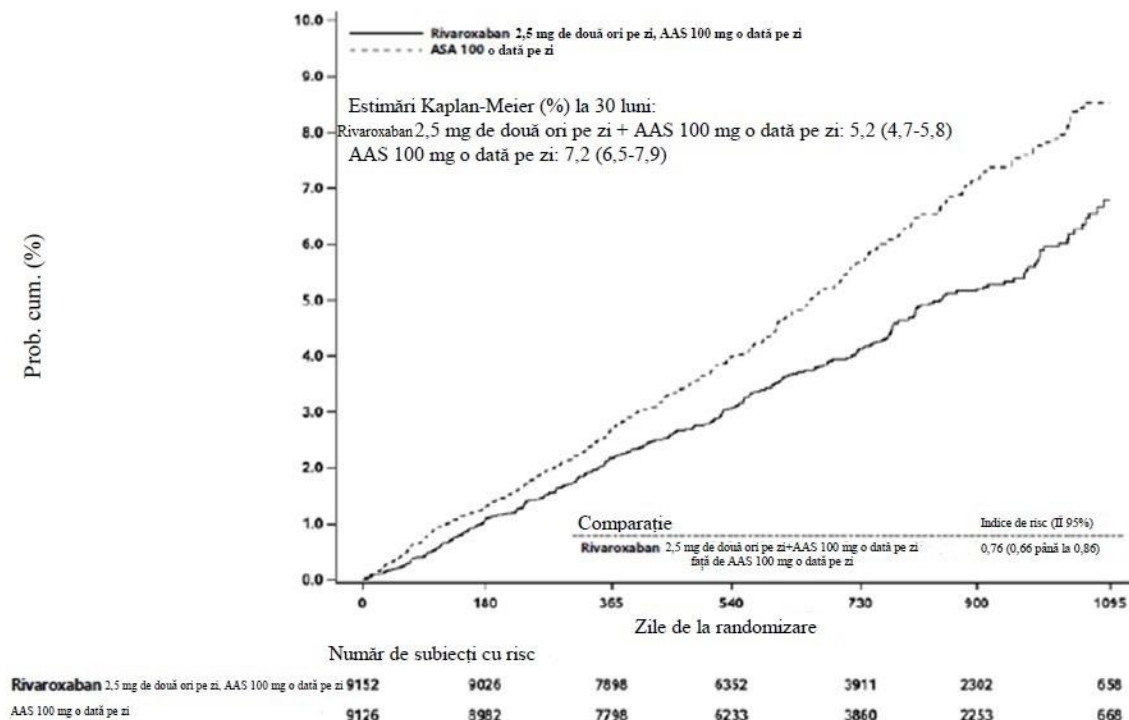


Figura 2: Timpul până la prima apariție a criteriului de evaluare primar de eficacitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS

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 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 ≥ 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 membrilor 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).

Populația de studiu	Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrilor inferioare din cauza BAP simptomatice ^{a)}		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3286 n (Risc cum. %) ^{c)}	AAS 100 mg o dată pe zi N=3278 n (Risc cum. %) ^{c)}	Indice de risc (Î 95%) ^{d)}
Rezultatul primar de eficacitate ^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- 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)
- Ischemie acută a membrilor ^{f)}	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 membrilor	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
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) p < 0,0001 ^{e)*}
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; adjudecate 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 administrarea clopidogrelului, cu tratamentul drept covariabilă unică.

^{e)} Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritm stratificat în funcție de tipul de procedură și administrarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.

^{d)} 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; Î interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

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

Populația de studiu	Pacienți după proceduri recente de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice ^{a)}		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3256 n (Risc cum. %) ^{b)}	AAS 100 mg o dată pe zi N=3248 n (Risc cum. %) ^{b)}	Indice de risc (Î 95%) ^{c)} Valoarea p ^{d)}
Hemoragie majoră TIMI (CABG / non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Hemoragie letală	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Hemoragie intracraniană	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) 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 non-majoră relevantă clinic conform 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 Adjudecare

^{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 administrarea clopidogrelului, cu tratamentul drept covariabilă unică.

^{d)} Valoarea p bilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și administrarea clopidogrel, cu tratamentul ca factor

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

BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul **COMMANDER HF** a inclus 5022 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 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% Î: 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% Î: 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% Î: 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% Î: 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).

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacinetice

Un studiu încrucișat cu doze unice și multiple a evaluat farmacinetica și farmacodinamica Xanirva Duo de 2,5 mg/50 mg capsule administrate de două ori pe zi, comparativ cu comprimatele individuale de 2,5 mg rivaroxaban administrate de două ori pe zi și 100 mg acid acetilsalicilic administrat o dată pe zi la subiecți sănătoși și la subiecții cu obezitate (vezi pct. 5.1).

Studiul a demonstrat că farmacinetica în doză unică a componentei rivaroxaban din Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule este bioechivalentă cu rivaroxaban administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) ca medicamente individuale. Echivalența PD între Xanirva Duo capsule 2,5 mg/50 mg și comprimatul individual de acid acetilsalicilic administrat concomitent cu Rivaroxaban este prezentată în secțiunea 5.1.

Următoarele informații reflectă proprietățile farmacinetice ale fiecărui component al Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule.

Absorbție

Rivaroxaban

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 doza de 2,5 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. Rivaroxaban 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente.

Farmacinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. Variabilitatea farmacineticii 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 forme farmaceutice solide. 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 între rivaroxaban 20 mg administrat oral sub forma unui comprimat zdrobit în amestec cu piure de mere sau suspendat în apă administrat prin sonda nazogastrică urmat de o masă lichidă, comparativ cu comprimatul 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.

Acid acetilsalicilic

În funcție de formularea galenică, acidul acetilsalicilic este absorbit rapid și complet după administrarea orală. Porțiunea de acetyl reziduală a acidului acetilsalicilic suferă un clivaj hidrolitic parțial în timp ce traversează prin membranele mucoase ale tractului gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 10–20 min (acid acetilsalicilic) și, respectiv, 0,3–2 ore (salicilat total).

Distribuție

Rivaroxaban

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

Acid acetilsalicilic

Legarea de proteine din plasma umană este dependentă de concentrație; au fost găsite valori de 49% până la peste 70% (acid acetilsalicilic) și 66% până la 98% (acid salicilic).

Acidul salicilic poate fi detectat în lichidul cefalorahidian și lichidul sinovial după administrarea orală de acid acetilsalicilic.

Acidul salicilic traversează placenta și trece în laptele matern.

Metabolizare și eliminare

Rivaroxaban

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

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

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

Acid acetilsalicilic

Acidul acetilsalicilic este transformat în principalul său metabolit, acidul salicilic, înainte, în timpul și după absorbție. Metaboliții sunt excretați în principal pe cale renală.

În plus față de acidul salicilic, principalii metaboliți ai acidului acetilsalicilic sunt conjugatul de glicină a acidului salicilic (acidul saliciluric), glucuronidele eter și ester ale acidului salicilic (glucuronida salicil fenolic și glucuronida salicil acetyl) și acidul gentisic produs prin oxidarea acidului salicilic și al conjugatului său cu glicină.

Cinetica eliminării acidului salicilic este în mare măsură dependentă de doză, deoarece capacitatea de metabolizare a acidului salicilic este limitată (timpul de înjumătățire prin eliminare fluctuează între 2 și 30 de ore).

Timpul de înjumătățire prin eliminare al acidului acetilsalicilic este de doar câteva minute; timpul de înjumătățire prin eliminare al acidului salicilic este de 2 ore după o doză de 0,5 g acid acetilsalicilic și de 4 ore după 1 g; crește la 20 h după o singură doză de 5 g.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Studiile au demonstrat că nu există diferențe relevante clinic în farmacocinetica și farmacodinamica rivaroxabanului între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin.

Vârșnici

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatice de rivaroxaban 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 (aparente) și renal, pe baza rezultatelor unui studiu efectuat. Nu este necesară ajustarea dozei.

Greutate corporală diferită

Studiile au demonstrat că valorile extreme ale greutateii 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

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

Insuficiență renală

Un studiu a demonstrat 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.

Nu este recomandată administrarea la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții cu SCA la care se administrează o doză de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, 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 așa cum a fost demonstrat în cadrul unui studiu efectuat.

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 în cadrul unui studiu efectuat, 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 datelor stabilite la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xanirva Duo 2,5 mg/50 mg capsule nu au stabilite fost la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra reproducerii și dezvoltării.

Studiile cu rivaroxaban la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere. Datele de la animale indică faptul că rivaroxaban este secretat în lapte. Într-un studiu privind fertilitatea masculilor și femelelor la șobolani, nu s-au observat efecte la administrarea de rivaroxaban.

Profilul de siguranță toxicologică al rivaroxaban și al acidului acetilsalicilic a fost stabilit în experimente la animale și la oameni din experiență clinică vastă. Nu există date preclinice noi relevante, care să se adauge la datele deja prezentate în acest Rezumat al caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză
Celuloză microcristalină (E460)
Laurilsulfat de sodiu
Poloxamer
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)
Apă purificată
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din OPA-Al-PVC/Al:

18 luni

Flacoane din PEÎD:

2 ani

După prima deschidere a flaconului: 2 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj unic conținând 56 capsule și ambalaj multiplu cu 196 (4 cutii cu 49) capsule în blistere din OPA-Al-PVC/Al.

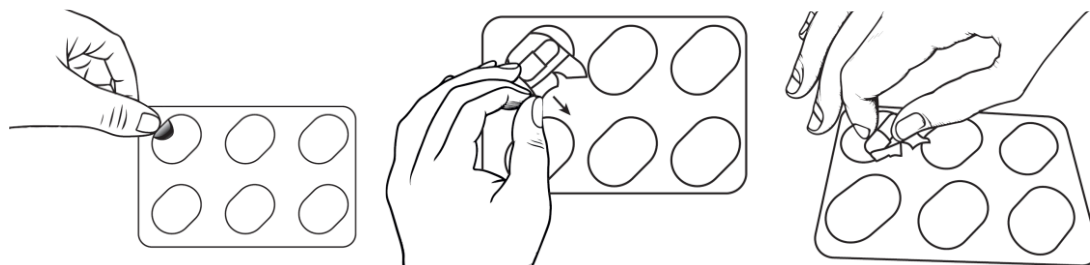
Flacoane din PEÎD închise cu capac cu filet, din PP, cu închidere securizată pentru copii, cu desicant conținând 56 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Capsula trebuie scoasă din buzunarul blisterului cu precauție după ruperea foliei de aluminiu de lângă marginea buzunarului de pe partea inferioară a blisterului, așa cum se arată în imaginile de mai jos.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16552/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026