

## **Ghidul medicului prescriptor**

**Rivaroxaban Stada 2,5 mg comprimate filmate**

**Rivaroxaban Stada 10 mg comprimate filmate**

**Rivaroxaban Stada 15 mg comprimate filmate**

**Rivaroxaban Stada 20 mg comprimate filmate**

**Rivaroxaban Stada 15 mg capsule**

**Rivaroxaban Stada 20 mg capsule**

**Rivaroxaban Stada 15 mg + 20 mg comprimate filmate**

**Rivaroxaban Stada 15 mg + 20mg capsule**

**(rivaroxaban)**

Acest ghid trebuie utilizat pentru a susține utilizarea corespunzătoare a Rivaroxaban Stada în următoarele indicații:

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulții eligibili cu fibrilație atrială non-valvulară (FA) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți (nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu EP instabili hemodinamic)
- Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.
- Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau a genunchiului
- Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAPS) cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic
- Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, în combinație cu acid acetilsalicilic (AAS), sau cu acid acetilsalicilic (AAS) plus clopidogrel sau ticlopidina

### **Ghidul include următoarele informații:**

- **Recomandări cu privire la doze**
- **Administrarea orală**
- **Managementul perioperator**
- **Contraindicații**
- **Supradozare**
- **Cum să gestionați complicațiile hemoragice**
- **Testarea coagulării**

### **Ghidul medicului prescriptor**

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea Rivaroxaban Stada astfel încât în timpul tratamentului riscul de sângerare să fie redus la minim.

Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului Rivaroxaban Stada (RCP). Înainte de a începe să prescrieți Rivaroxaban Stada, vă rugăm să citiți și RCP, care este disponibil pe site-ul ANMMDR.

### **Cardul de avertizare al pacientului**

Fiecărui pacient căruia îi este prescris Rivaroxaban Stada îi este furnizat împreună cu ambalajul medicamentului și un Card de avertizare al pacientului. Vă rugăm să explicați pacientului și/sau persoanei care îl îngrijește implicațiile tratamentului cu anticoagulante, subliniind în special:

- necesitatea de a respecta tratamentul
- necesitatea de a lua medicamentul împreună cu alimente (doar pentru concentrațiile de 15 mg și 20 mg)
- recunoașterea semnelor sau simptomelor de sângerare
- când să solicite asistență medicală

Cardul de avertizare al pacientului va informa medicii sau stomatologii despre tratamentul anticoagulant pe care pacientul îl urmează și conține informații de contact în caz de urgență.

*Vă rugăm să instruiți pacientul sau persoana care îl îngrijește să poarte în permanență asupra sa Cardul de avertizare al pacientului și să îl prezinte fiecărui furnizor de servicii medicale. De asemenea, vă rugăm să instruiți pacientul să bifeze pe Cardul de avertizare al pacientului, caseta corespunzătoare dozei pe care o administrează.*

<b>CUPRINS</b>	
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulții eligibili cu fibrilație atrială non-valvulară (FA) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta $\geq 75$ ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.	4
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți  Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial	10
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau a genunchiului	18
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAPS) cu risc crescut de evenimente ischemice administrat concomitent cu acid acetilsalicilic	24
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci în combinație cu acid acetilsalicilic (AAS), sau cu acid acetilsalicilic (AAS) plus clopidogrel sau ticlopidina	31

## Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulții eligibili cu fibrilație atrială non-valvulară (FA)

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

### RECOMANDĂRI DE DOZE

Doza recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FA non-valvulară este de 20 mg o dată pe zi.

SCHEMA DE DOZE
TRATAMENT CONTINUU
Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi*
ADMINISTRAT ÎMPREUNĂ CU ALIMENTE

\*La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi

#### *Pacienți cu insuficiență renală:*

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi. Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece date clinice limitate au indicat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice. Nu este recomandată administrarea la pacienți cu clearance-ul creatininei  $< 15$  ml/min.

Rivaroxaban Stada trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență renală tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban.

#### *Durata tratamentului:*

Rivaroxaban Stada trebuie administrat pe termen lung, cu condiția ca beneficiile tratamentului de prevenire a accidentului vascular cerebral să depășească riscul potențial de sângerare. Se recomandă supravegherea clinică pe toată durata tratamentului, în conformitate cu ghidul de practică anticoagulantă.

#### *Doza omisă:*

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia Rivaroxaban Stada imediat și să continue în ziua următoare cu doza zilnică recomandată. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

#### *Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară supuși intervenției coronariene percutanată (ICP) cu montare de stent:*

Există o experiență limitată cu privire la administrarea dozei reduse de 15 mg Rivaroxaban Stada o dată pe zi (sau 10 mg Rivaroxaban Stada o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30-49 ml/min]) împreună cu un inhibitor P2Y<sub>12</sub>, pentru cel mult 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulante orale și sunt supuși ICP cu montare de stent.

#### *Pacienții supuși cardioversiei:*

Tratamentul cu Rivaroxaban Stada poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

În cazul cardioversiei ghidate prin ecocardiogramă transesofagiană (TEE), la pacienții care au fost anterior tratați cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura un efect anticoagulant adecvat.

## **ADMINISTRARE ORALĂ**

Rivaroxaban Stada 15 mg și 20 mg trebuie administrat cu alimente. Administrarea acestor doze în timpul mesei favorizează absorbția medicamentului asigurând astfel o biodisponibilitate orală ridicată.

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

Comprimatul de Rivaroxaban Stada zdrobit poate fi administrat și prin sondă gastrică, după ce a fost verificată poziționarea corectă a acesteia. Comprimatul zdrobit amestecat cu o cantitate mică de apă este administrat pe sonda gastrică, după care trebuie clătită cu apă. Administrarea pe sondă gastrică a comprimatului de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg zdrobit trebuie urmată imediat de alimentație enterală.

La pacienții care nu pot înghiți capsule întregi, conținutul unei capsule de Rivaroxaban Stada poate fi amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea conținutului dizolvat al capsulelor de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de aportul de alimente. Conținutul capsulei poate fi administrat și prin tuburi gastrice.

## **MANAGEMENTUL PERIOPERATOR**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil, și pe baza evaluării clinice făcută de către medic, administrarea Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg ar trebui întreruptă cu cel puțin 24 de ore înaintea intervenției. Dacă intervenția nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare determinat de tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie evaluat versus urgența intervenției.

După procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie reluat imediat ce starea clinică permite și după ce hemostaza adecvată a fost obținută, după cum a stabilit medicul curant.

## **ANESTEZIE/PUNCȚIE RAHIDIANĂ/EPIDURALĂ**

Când se utilizează anestezia neuraxială (anestezia rahidiană/epidurală) sau puncția spinal/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice sunt expuși riscului de a dezvolta un hematoma epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau definitivă.

Riscul poate fi amplificat prin:

- utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente,
- utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza,
- puncție epidurală sau rahidiană traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați permanent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție a intestinului sau a vezicii urinare). Dacă se constată o afectare neurologică, sunt necesare diagnosticarea și tratamentul rapid. Înaintea intervenției neuraxiale,

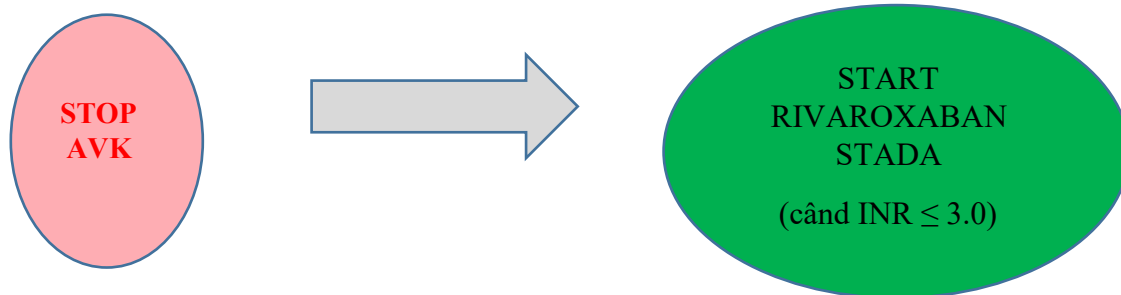
medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu potențial versus risc la pacienții tratați cu anticoagulante sau care urmează să fie tratați cu anticoagulante pentru tromboprolaxie. Nu există experiență clinică cu utilizarea Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg în astfel de situații.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea Rivaroxaban Stada concomitent cu anestezia neuraxială (epidurală/rahidiană) sau cu puncția spinală, trebuie avut în vedere profilul farmacocinetic al Rivaroxaban Stada. Este cel mai bine ca îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară să fie efectuate atunci când se estimează că efectul anticoagulant al Rivaroxaban Stada este scăzut. Cu toate acestea, momentul exact când efectul anticoagulant este suficient de scăzut, pentru fiecare pacient, nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru montarea sau îndepărtarea unui cateter epidural este necesar să fi trecut un interval de timp cel puțin dublu față de timpul de înjumătățire (adică cel puțin 18 ore în cazul pacienților tineri și 26 de ore în cazul pacienților vârstnici) de la ultima administrare de Rivaroxaban Stada (vezi pct. 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de Rivaroxaban Stada.

În cazul puncției traumatice, administrarea Rivaroxaban Stada trebuie amânată cu 24 de ore.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN STADA



În cazul pacienților tratați pentru **prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice**, tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie inițiat atunci când **INR este  $\leq 3.0$** .

**Valoarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada**, prin urmare nu trebuie folosit în acest scop. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7
Doza standard AVK		Doza de AVK ghidată de testarea INR				
Rivaroxaban Stada*				Rivaroxaban Stada poate fi întrerupt când INR $\geq$ 2		
	Testare INR înainte de administrarea dozei programate de Rivaroxaban Stada					
		↓	↓	↓	↓	↓
●	●	●	●			

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure un efect anticoagulant adecvat, reducând la minimum riscul de sângerare în timpul conversiei tratamentului.

La trecerea la tratamentul cu AVK, Rivaroxaban Stada și AVK trebuie administrate concomitent până ce valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de conversie trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de doza de AVK stabilită pe baza testării INR.

Măsurarea INR nu este adecvată pentru determinarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada. În timpul tratamentului concomitent cu Rivaroxaban Stada și AVK, cât timp pacientul este atât pe Rivaroxaban Stada, cât și pe AVK, INR se determină în ziua următoare, imediat înaintea dozei următoare de Rivaroxaban Stada (nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară, altfel Rivaroxaban Stada influențează rezultatul INR). La cel puțin 24 de ore de când administrarea Rivaroxaban Stada a fost întreruptă, valorile INR vor reflecta în mod fidel efectul anticoagulant al dozei de AVK.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN STADA

- Pacienții la care se administrează în mod continuu anticoagulante parenterale cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: Rivaroxaban Stada trebuie început în momentul întreruperii tratamentului.
- Pacienții în tratament cu medicament administrat parenteral cu schema fixă de doze, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică: întrerupeți medicamentul administrat parenteral și introduceți Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înainte de momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de medicament parenteral.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză din medicamentul anticoagulant parenteral trebuie administrată în momentul în care ar fi trebuit luată următoarea doză de Rivaroxaban Stada.

## CONTRAINDICAȚII

Ca și alte anticoagulante, Rivaroxaban Stada poate crește riscul de sângerare. De aceea Rivaroxaban Stada este contraindicat pacienților:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu o leziune sau o afecțiune, dacă este considerată a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerăție gastrointestinală actuală sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente ale creierului sau ale coloanei vertebrale, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratați concomitent cu orice alte anticoagulante, cum ar fi heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc), derivați de heparină (fondaparinux, etc), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc), cu excepția trecerii tratamentului la sau de la Rivaroxaban Stada sau când HNF este administrată în doze necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.
- Cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic, inclusiv pacienții cirofici clasa Child-Pugh B și C.

***Rivaroxaban Stada este de asemenea contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptatului sau de întrerupere a tratamentului.

## GRUPE SPECIALE DE POPULAȚIE

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice.

Decizia referitoare la tratarea acestor pacienți trebuie luată după ce a fost evaluat beneficiul tratamentului versus riscul de sângerare:

- ***Pacienții cu insuficiență renală:*** vezi secțiunea “Recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală
- ***Pacienții care primesc concomitent și alte medicamente:***
  - Nu este recomandată administrarea Rivaroxaban Stada concomitent cu antimicotice sistemice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu ritonavir)
  - Este necesară precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, acid acetic salicilic (AAS), inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN).
- ***Pacienții care prezintă alți factori de risc hemoragic:***

Ca și în cazul altor antitrombotice, Rivaroxaban Stada nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, precum cei cu:

  - Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite
  - Hipertensiune arterială severă necontrolată
  - Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulcerăție activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)

- Retinopatie vasculară
- Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.
- **Pacienții cu proteze valvulare:**  
Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină că Rivaroxaban Stada oferă acestei categorii de pacienți o protecție anticoagulantă adecvată. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada nu este recomandat acestor pacienți.
- **Pacienții cu cancer:**  
Pacienții cu afecțiune malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. La pacienții cu cancer activ, beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare, în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada.  
La pacienții cu neoplasme cu risc crescut de sângerare, tratamentul cu Rivaroxaban Stada este contraindicat.

## **SUPRADOZAREA**

La doze supratereapeutice de 50 mg Rivaroxaban Stada și peste, este de așteptat un efect de platou fără o creștere suplimentară a expunerii medii plasmatice, datorită absorbției limitate. În caz de supradozare poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

## **CUM SĂ GESTIONAȚI COMPLICAȚIILE DE SÂNGERARE**

În cazul în care apar complicații hemoragice la un pacient care primește Rivaroxaban Stada, următoarea administrare de Rivaroxaban Stada trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, transfuzia cu produse de sânge sau componente.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de reversie specific al procoagulantului, cum ar fi concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIIa recombinant (FVIIa-r). Totuși, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu utilizarea acestor produse la persoanele cărora li se administrează Rivaroxaban Stada. Datorită legării mari de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca Rivaroxaban Stada să fie dializabil.

## **TESTAREA COAGULĂRII**

Rivaroxaban Stada nu necesită monitorizare de rutină a coagulării. Cu toate acestea, măsurarea nivelurilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la Rivaroxaban Stada poate fi utilă pentru luarea deciziilor clinice, de ex. supradozare și intervenții chirurgicale de urgență. În prezent sunt disponibile teste anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban, pentru a determina nivelurile de rivaroxaban. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi de asemenea evaluat prin măsurarea timpului de protrombină (TP) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare sunt crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR).

Nu este adecvat să se folosească INR pentru a măsura activitatea rivaroxaban, deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP. Deciziile privind dozele sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la AVK, așa cum a fost descris anterior.

**Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți** (nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu EP instabili hemodinamic)

**Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.**

## RECOMANDĂRI DE DOZE

### Adulți

Pacienții adulți sunt tratați inițial cu 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni. Acest tratament inițial este urmat de administrarea a 20 mg o dată pe zi pentru perioada de continuare a tratamentului.

SCHEMA DE DOZE			
TRATAMENT INIȚIAL	TRATAMENT CONTINUAT	EVALUAREA INDIVIDUALĂ A RISCULUI	TRATAMENT EXTINS
Rivaroxaban Stada 15 mg De două ori pe zi ADMINISTRAT CU ALIMENTE	Rivaroxaban Stada 20 mg O dată pe zi ADMINISTRAT CU ALIMENTE		Rivaroxaban Stada 10 mg O dată pe zi ADMINISTRAT CU SAU FĂRĂ ALIMENTE Utilizați 20 mg o dată pe zi* ADMINISTRAT CU ALIMENTE dacă există un risc crescut de recidivă a TVE (de exemplu, comorbidități complicate sau EP recurentă sau TVP la prevenția extinsă cu 10 mg o dată pe zi)
<b>Zilele 1 - 21</b>	<b>Din ziua 22</b>		<b>După 6 luni</b>

\*La pacienții cu TVP/EP și insuficiență renală poate fi luată în considerare reducerea dozei.

Când este indicată prevenția prelungită a TVP și EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurente este considerat ridicat, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau cei care au dezvoltat recurențe TVP sau EP recurente la prevenția prelungită cu Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare o doză de Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi.

Rivaroxaban Stada 10 mg nu este indicat pentru primele 6 luni de tratament al TVP sau PE.

### Copii

Doza de Rivaroxaban Stada nu poate fi determinată în mod fezabil la copii și nu au fost efectuate studii.

Rivaroxaban Stada nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 6 luni care la naștere aveau mai puțin 37 de săptămâni de gestație sau care au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg sau care au fost hrăniți pe cale orală mai puțin de 10 zile. Doza de Rivaroxaban Stada nu poate fi determinată în mod fiabil la acești copii și nu a fost studiată.

Tratamentul cu Rivaroxaban Stada la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după  $\geq 5$  zile de tratament anticoagulant inițial cu heparine parenterale.

Dozarea se face în funcție de greutatea corporală. Pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată și doza trebuie revizuită în mod regulat, în special pentru copii cu greutate mai mică de 12 kg. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor greutății corporale:

- Greutate cuprinsă între 30 și 50 kg: utilizați Rivaroxaban Stada 15 mg o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutate de 50 kg sau peste: utilizați Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutate mai mică de 30 kg: consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Rivaroxaban Stada granule pentru suspensie orală.

### ***Pacienții cu insuficiență renală:***

#### **Adulți**

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandat la pacienții cu clearance-ul creatininei  $< 15$  ml/min. Datele clinice limitate indică la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) concentrații plasmatice semnificativ crescute ale rivaroxaban. Prin urmare Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (15-29 ml/min) tratați pentru TVP acută, EP acut sau preventiv pentru recurențe TVP și EP, nu necesită o reducere a dozei.

Cu toate acestea, în timpul fazei de tratament continuat, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat al pacientului depășește riscul de recurență TVP și EP. Recomandarea pentru utilizarea a 15 mg se bazează pe modelul farmacocinetic și nu a fost studiată în acest context clinic. Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei.

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală\* cărora li se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

*\* cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-49ml/min) pentru Rivaroxaban Stada 10mg*

### ***Durata terapiei:***

#### **Adulți**

Durata tratamentului trebuie să fie individualizată după evaluarea beneficiilor tratamentului versus riscul de sângerare. Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

### ***Doza omisă:***

### Adulți

- **Perioada de tratament cu două administrări pe zi** (15 mg bid în primele trei săptămâni): dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia Rivaroxaban Stada imediat pentru a asigura un aport de 30 mg Rivaroxaban Stada pe zi. În acest caz pot fi luate simultan două comprimate de 15 mg. În ziua următoare se va continua administrarea obișnuită a 15 mg de două ori pe zi.
- **Perioada de tratament cu o administrare pe zi** (după primele trei săptămâni): dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia Rivaroxaban Stada imediat și să continue în ziua următoare cu doza zilnică recomandată. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

## ADMINISTRARE ORALĂ

**Rivaroxaban Stada 15 mg și 20 mg comprimate filmate precum și Rivaroxaban Stada 15 mg și 20 mg capsule trebuie administrat cu alimente.** Administrarea acestor doze în timpul mesei favorizează absorbția medicamentului asigurând astfel o biodisponibilitate orală ridicată.

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

Comprimatul de Rivaroxaban Stada zdrobit poate fi administrat și prin sonda gastrică, după ce a fost verificată poziționarea corectă a acesteia. Comprimatul zdrobit amestecat cu o cantitate mică de apă este administrat pe sonda gastrică, după care trebuie clatită cu apă. Administrarea pe sondă gastrică a comprimatului de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg zdrobit trebuie urmată imediat de alimentație enterală.

La pacienții care nu pot înghiți capsule întregi, conținutul unei capsule de Rivaroxaban Stada poate fi amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea conținutului dizolvat al capsulelor de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de aportul de alimente. Conținutul capsulei poate fi administrat și prin tuburi gastrice.

## MANAGEMENTUL PERIOPERATOR

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil și pe baza evaluării clinice făcută de către medic, administrarea Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg ar trebui întreruptă cu cel puțin 24 de ore înaintea intervenției. Dacă intervenția nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul crescut de sângerare determinat de tratamentul cu Rivaroxaban Stada versus urgența intervenției.

După procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie reluat imediat ce starea clinică permite și după ce a fost obținută hemostaza adecvată, după cum a stabilit medicul curant.

## ANESTEZIE/PUNCȚIE RAHIDIANĂ/EPIDURALĂ

Când se utilizează anestezia neuraxială (anestezia rahidiană/epidurală) sau puncția spinal/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice sunt expuși riscului de a dezvolta un hematoma epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau definitivă.

Riscul poate fi amplificat prin:

- utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente,
- utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza,
- puncție epidurală sau rahidiană traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați permanent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu amorteală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție a intestinului sau a vezicii urinare). Dacă se constată o afectare neurologică, sunt necesare diagnosticarea și tratamentul rapid. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu potențial versus risc la pacienții tratați cu anticoagulante sau care urmează să fie tratați cu anticoagulante pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică cu utilizarea Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg în astfel de situații.

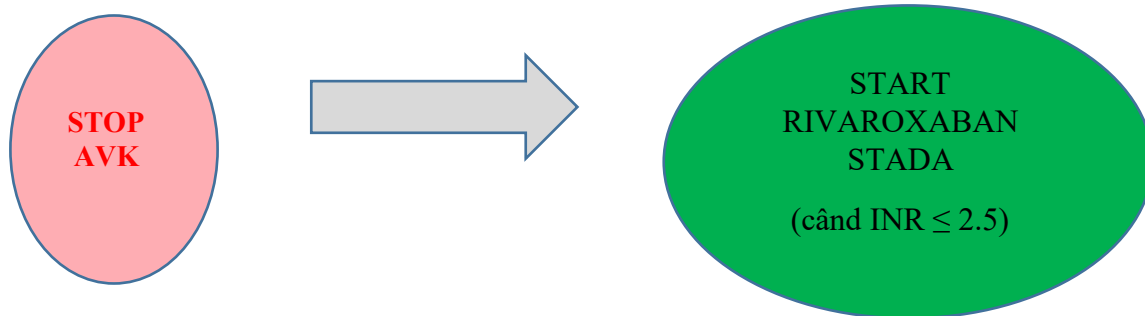
Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea Rivaroxaban Stada concomitent cu anestezia neuraxială (epidurală/rahidiană) sau cu puncția spinală, trebuie avut în vedere profilul farmacocinetic al Rivaroxaban Stada. Este cel mai bine ca îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară să fie efectuate atunci când se estimează că efectul anticoagulant al Rivaroxaban Stada este scăzut. Cu toate acestea, momentul exact când efectul anticoagulant este suficient de scăzut, pentru fiecare pacient, nu este cunoscut și ar trebui apreciat în funcție de urgența unei proceduri de diagnosticare.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru montarea sau îndepărtarea unui cateter epidural este necesar să fi trecut un interval de timp cel puțin dublu față de timpul de înjumătățire (adică cel puțin 18 ore în cazul pacienților tineri și 26 de ore în cazul pacienților vârstnici) de la ultima administrare de Rivaroxaban Stada. (vezi pct. 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de Rivaroxaban Stada.

În cazul puncției traumatice, administrarea Rivaroxaban Stada trebuie amânată cu 24 de ore.

Nu sunt disponibile date referitoare la montarea sau îndepărtarea unui cateter neuraxial la copii aflați în tratament cu Rivaroxaban Stada. Este recomandată întreruperea administrării de Rivaroxaban Stada și posibilitatea administrării unui anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN STADA



În cazul pacienților tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurențelor TVP și EP, tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie inițiat atunci când INR este  $\leq 2.5$ .

**Valoarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada**, prin urmare nu trebuie folosit în acest scop. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7
Doza standard AVK		Doza de AVK ghidată de testarea INR				
Rivaroxaban Stada*				Rivaroxaban Stada poate fi întrerupt când INR $\geq$ 2		
	Testare INR înainte de administrarea dozei programate de Rivaroxaban Stada					
		↓	↓	↓	↓	↓
●	●	●	●			

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure un efect anticoagulant adecvat, reducând la minimum riscul de sângerare în timpul conversiei tratamentului.

### Adulți și copii

La trecerea la tratamentul cu AVK, Rivaroxaban Stada și AVK trebuie administrate concomitent până ce valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de conversie trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de doza de AVK stabilită pe baza testării INR.

**Măsurarea INR nu este adecvată pentru determinarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada.** Cât timp pacientul este atât pe Rivaroxaban Stada, cât și pe AVK, INR se determină în ziua următoare, imediat înaintea dozei următoare de Rivaroxaban Stada (nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară, altfel Rivaroxaban Stada influențează rezultatul INR). După 24 de ore de când administrarea Rivaroxaban Stada a fost întreruptă, valorile INR vor reflecta în mod fidel efectul anticoagulant al dozei de AVK.

### Copii

Copiii care trec de la Rivaroxaban Stada la AVK trebuie să continue tratamentul cu Rivaroxaban Stada timp de 48 de ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă, testarea INR trebuie făcută înainte de următoarea doză programată de Rivaroxaban Stada. Se recomandă continuarea administrării concomitente de Rivaroxaban Stada și AVK până când INR-ul este  $\geq 2,0$ .

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN STADA

- Pacienții la care se administrează în mod continuu medicamente cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: Rivaroxaban Stada trebuie început în momentul întreruperii tratamentului cu anticoagulant administrat parenteral.
- Pacienții în tratament parenteral cu schema fixă de doze, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică: întrerupeți medicamentul administrat parenteral și introduceți Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înainte de momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de medicament parenteral.

## **TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză din medicamentul anticoagulant parenteral trebuie administrată în momentul în care ar fi trebuit luată următoarea doză de Rivaroxaban Stada.

## **CONTRAINDICĂȚII**

Ca și alte anticoagulante, Rivaroxaban Stada poate crește riscul de sângerare. De aceea Rivaroxaban Stada este contraindicat pacienților:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu o leziune sau o afecțiune, dacă este considerată a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerăție gastrointestinală prezentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente ale creierului sau ale coloanei vertebrale, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratați concomitent cu orice alte anticoagulante, cum ar fi heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc), derivați de heparină (fondaparinux, etc), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc), cu excepția trecerii tratamentului la sau de la Rivaroxaban Stada sau când HNF este administrată la doze necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial.
- Cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic, inclusiv pacienți cirofici clasa Child-Pugh B și C.
  - Deoarece nu există date clinice referitoare la administrarea Rivaroxaban Stada la copii cu insuficiență hepatică, administrarea Rivaroxaban Stada la această categorie de pacienți este contraindicată pe baza datelor obținute de la adulți.

***Rivaroxaban Stada este de asemenea contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptatului sau de întrerupere a tratamentului.

## **GRUPE SPECIALE DE POPULAȚIE**

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice.

Decizia referitoare la tratarea acestor pacienți trebuie luată după ce a fost evaluat beneficiul tratamentului versus riscul de sângerare:

- **Pacienți cu insuficiență renală:**

- Pentru adulți vezi secțiunea “Recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală (Pag. 4)
  - La copiii cu vârsta  $\geq 1$  an și cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nu este necesară ajustarea dozei
  - Rivaroxaban Stada nu este recomandat la copiii cu vârsta  $\geq 1$  an cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice
- Rivaroxaban Stada nu este recomandat la copiii cu vârsta  $< 1$  an cu rezultate ale creatininei serice peste percentila 97,5, deoarece nu sunt disponibile date clinice

- **Pacienți care primesc concomitent și alte medicamente:**

- Nu este recomandată administrarea Rivaroxaban Stada concomitent cu antimicotice sistemice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu ritonavir)
- Este necesară precauție la pacienți tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, acid acetilsalicilic (AAS), inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN).
- Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți. Amploarea interacțiunilor la pacienții copii și adolescenți nu este cunoscută. Atenționările de mai sus trebuie luate în considerare și la pacienții copii și adolescenți.

- **Pacienți care prezintă alți factori de risc hemoragic:**

Ca și în cazul altor antitrombotice, Rivaroxaban Stada nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare:

**Adulți:**

- Tulburări de sângerare congenitale sau dobândite
- Hipertensiune arterială severă necontrolată
- Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulcerație activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
- Retinopatie vasculară
- Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.

**Copii:**

- Tulburări de sângerare congenitale sau dobândite
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulcerație activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
- Retinopatie vasculară
- Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.

- **Pacienți cu proteze valvulare:**

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină ca Rivaroxaban Stada oferă acestei categorii de pacienți o protecție anticoagulantă adecvată. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada nu este recomandat acestor pacienți.

- **Pacienți cu cancer:**

Pacienții cu afecțiune malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. La pacienții cu cancer activ, beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare, în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada.

La pacienții cu neoplasme cu risc crescut de sângerare, tratamentul cu Rivaroxaban Stada este contraindicat.

## **SUPRADOZAREA**

La adulți, pentru doze supraterapeutice de 50 mg Rivaroxaban Stada și peste, este de așteptat un efect de platou fără o creștere suplimentară a expunerii medii plasmatică, datorită absorbției limitate; totuși nu sunt disponibile date referitoare la doze supraterapeutice la copii. La copii, s-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (exprimate în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări ale absorbției pentru doze mai mari, chiar și atunci când sunt administrate împreună cu alimente. Este disponibil un agent de inversare specific care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban (a se vedea RCP-ul pentru andexanet alfa); cu toate acestea, agentul de inversare specific nu este încă indicat pentru utilizare la copii.

În caz de supradozare poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

## **CUM SĂ GESTIONAȚI COMPLICAȚIILE DE SÂNGERARE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient care primește Rivaroxaban Stada, următoarea administrare de Rivaroxaban Stada trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, transfuzia cu produse de sânge sau componente.
- Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de reversie specific al factorului Xa (andexanet alfa) sau a unui agent specific de inversare a procoagulantului, cum este concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIIa recombinant (FVIIa-r). Totuși, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu utilizarea acestor produse la adulții și la copiii cărora li se administrează Rivaroxaban Stada. Datorită legării mari de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca Rivaroxaban Stada să fie dializabil.

## **TESTAREA COAGULĂRII**

Rivaroxaban Stada nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării. Cu toate acestea, măsurarea nivelurilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la Rivaroxaban Stada poate fi utilă pentru luarea deciziilor clinice, de ex. supradozare și intervenții chirurgicale de urgență.

În prezent sunt disponibile teste anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban, pentru a determina nivelurile de rivaroxaban. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi de asemenea evaluat prin măsurarea timpului de protrombină (TP) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare sunt crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR).

Nu este adecvat să se folosească INR pentru a măsura activitatea rivaroxaban, deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP. Deciziile de doze sau de tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la AVK, așa cum a fost descris anterior.

## Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau a genunchiului

### RECOMANDĂRI DE DOZE

Doza recomandată este de 10 mg Rivaroxaban Stada, administrat **o dată pe zi**. Doza inițială trebuie luată la 6 până la 10 ore după operație, cu condiția ca hemostaza să fie stabilă.

SCHEMA DE DOZE
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUALIZATĂ</b>
Rivaroxaban Stada 10 mg O dată pe zi
<b>ADMINISTRAT CU ALIMENTE</b>

#### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min). Administrarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15ml/min (vezi RCP pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) tratați pentru prevenția TEV și care sunt supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau a genunchiului, nu necesită reducerea dozei.

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată\*, tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

\* *cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-49ml/min) pentru Rivaroxaban Stada 10mg*

#### ***Durata terapiei:***

Durata tratamentului depinde de riscul individual al pacientului de a dezvolta tromboembolism venos, care este determinat de tipul de intervenție ortopedică.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la șold se recomandă o durată a tratamentului de 5 săptămâni;
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la genunchi, se recomandă o durată a tratamentului de 2 săptămâni.

#### ***Doza omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia Rivaroxaban Stada imediat și să continue în ziua următoare cu o singură administrare pe zi, ca și mai înainte. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

### ADMINISTRARE ORALĂ

Rivaroxaban Stada 10 mg poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de Rivaroxaban Stada poate fi sfărâmat și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare și apoi poate fi administrat oral.

Comprimatul de Rivaroxaban Stada zdrobit poate fi administrat și prin sonda gastrică, după ce a fost confirmată poziționarea corectă a acesteia. Comprimatul zdrobit amestecat cu o cantitate mică de apă este administrat pe sonda gastrică, după care trebuie clătită cu apă.

## **MANAGEMENTUL PERIOPERATOR**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil și pe baza evaluării clinice făcută de către medic, administrarea Rivaroxaban Stada 10 mg ar trebui întreruptă cu cel puțin 24 de ore înaintea intervenției. Dacă intervenția nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare determinat de tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie evaluat versus urgența intervenției.

După procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie reluat imediat ce starea clinică permite și după ce hemostaza adecvată a fost obținută, după cum a stabilit medicul curant.

## **ANESTEZIE/PUNCȚIE RAHIDIANĂ/EPIDURALĂ**

Când se utilizează anestezia neuraxială (anestezia rahidiană/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice sunt expuși riscului de a dezvolta un hematom epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau definitivă.

Riscul poate fi amplificat prin:

- utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente,
- utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza,
- puncție epidurală sau rahidiană traumatică sau repetată

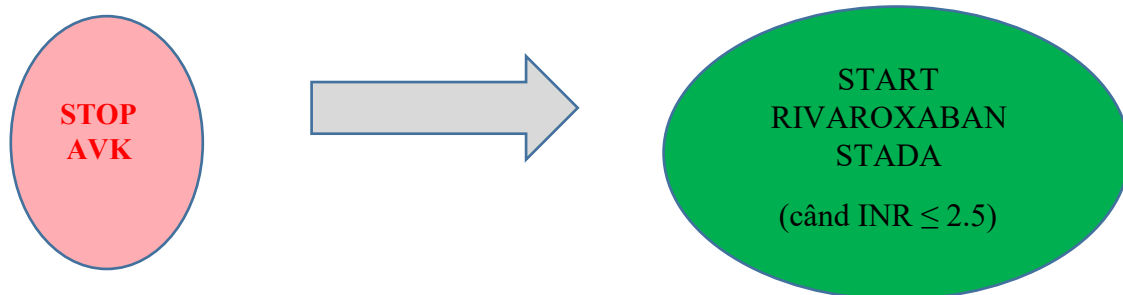
Pacienții trebuie monitorizați permanent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție a intestinului sau a vezicii urinare). Dacă se constată o afectare neurologică, sunt necesare diagnosticarea și tratamentul rapid. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu potențial versus risc la pacienții tratați cu anticoagulante sau care urmează să fie tratați cu anticoagulante pentru tromboprofilaxie.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea Rivaroxaban Stada concomitent cu anestezia neuraxială (epidurală/rahidiană) sau cu puncția spinală, trebuie avut în vedere profilul farmacocinetic al Rivaroxaban Stada. Este cel mai bine ca îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară să fie efectuate atunci când se estimează că efectul anticoagulant al Rivaroxaban Stada este scăzut. Cu toate acestea, momentul exact când efectul anticoagulant este suficient de scăzut, pentru fiecare pacient, nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru montarea sau îndepărtarea unui cateter epidural este necesar să fi trecut un interval de timp cel puțin dublu față de timpul de înjumătățire, adică cel puțin 18 ore, de la ultima administrare de Rivaroxaban Stada înainte de îndepărtarea cateterului epidural (vezi pct. 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de Rivaroxaban Stada.

În cazul puncției traumatice, administrarea Rivaroxaban Stada trebuie amânată cu 24 de ore.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN STADA



În cazul pacienților tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurențelor TVP și EP, tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie inițiat atunci când INR este  $\leq 2.5$ .

Valoarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada, prin urmare nu trebuie folosit în acest scop. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7
Doza standard AVK		Doza de AVK ghidată de testarea INR				
Rivaroxaban Stada*				Rivaroxaban Stada poate fi întrerupt când INR $\geq 2$		
		Testare INR înainte de administrarea dozei programate de Rivaroxaban Stada				
		↓	↓	↓	↓	↓
●	●	●	●			

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure un efect anticoagulant adecvat, reducând la minimum riscul de sângerare în timpul conversiei tratamentului.

La trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban la tratamentul cu AVK, Rivaroxaban Stada și AVK trebuie administrate concomitent până ce valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de conversie trebuie utilizată doza standard de AVK, urmată de doza de AVK stabilită pe baza testării INR.

**Măsurarea INR nu este adecvată pentru determinarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada.** În timpul tratamentului concomitent cu Rivaroxaban Stada și AVK, **INR-ul trebuie testat a doua zi, chiar înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Stada (dar nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară; oricând mai devreme, va interfera cu rezultatul INR)**. Cât timp pacientul este atât pe Rivaroxaban Stada, cât și pe AVK, INR se determină în ziua următoare, imediat înaintea dozei următoare de Rivaroxaban Stada (nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară, altfel Rivaroxaban Stada influențează rezultatul INR). După 24 de ore de când administrarea Rivaroxaban Stada a fost întreruptă, valorile INR vor reflecta în mod fidel efectul anticoagulant al dozei de AVK.

## **TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN STADA**

- Pacienții la care se administrează parenteral în mod continuu medicamente cum ar fi heparina nefracționată administrate intravenos: Rivaroxaban Stada trebuie început în momentul întreruperii tratamentului cu anticoagulantul parenteral.
- Pacienții în tratament parenteral cu schemă fixă de doze, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică: întrerupeți medicamentul administrat parenteral și introduceți Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înainte de momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de medicament parenteral.

## **TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză din medicamentul anticoagulant parenteral trebuie administrată în momentul în care ar fi trebuit luată următoarea doză de Rivaroxaban Stada.

## **CONTRAINDICAȚII**

Ca și alte anticoagulante, Rivaroxaban Stada poate crește riscul de sângerare. De aceea Rivaroxaban Stada este contraindicat pacienților:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu o leziune sau o afecțiune considerate a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerăție gastrointestinală prezentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente ale creierului sau coloanei vertebrale, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratați concomitent cu orice alte anticoagulante, cum ar fi heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc), derivați de heparină (fondaparinux, etc), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc), cu excepția trecerii tratamentului la sau de la Rivaroxaban Stada sau când HNF este administrată în doze necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial.

- Cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic, inclusiv pacienți cirofici clasa Child-Pugh B și C.

***Rivaroxaban Stada este de asemenea contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptatului sau de întrerupere a tratamentului.

## **GRUPE SPECIALE DE POPULAȚIE**

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice. La pacienții tratați cu Rivaroxaban Stada pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a șoldului sau genunchiului, trebuie efectuată examinarea fizică a pacientului, supravegherea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și dozarea periodică a hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale ar trebui să ducă la investigarea originii sângerării.

Decizia referitoare la tratarea acestor pacienți trebuie luată după ce a fost evaluat beneficiul tratamentului versus riscul de sângerare:

- ***Pacienții cu insuficiență renală:*** Vezi secțiunea “Recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală (Pag 4)

- ***Pacienții care primesc concomitent și alte medicamente:***

- Nu este recomandată administrarea Rivaroxaban Stada concomitent cu antimicotice sistemice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu ritonavir)
- Este necesară precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, acid acetilsalicilic (AAS), inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN).

- ***Pacienții care prezintă alți factori de risc hemoragic:***

Ca și în cazul altor antitrombotice, Rivaroxaban Stada nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, respectiv la pacienții cu:

- Tulburări de sângerare congenitale sau dobândite
- Hipertensiune arterială severă necontrolată
- Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulcerație activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
- Retinopatie vasculară
- Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.

- ***Pacienții cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină ca Rivaroxaban Stada oferă acestei categorii de pacienți o protecție anticoagulantă adecvată. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada nu este recomandat acestor pacienți.

- ***Pacienții cu cancer:***

Pacienții cu afecțiune malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. La pacienții cu cancer activ, beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare, în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile

localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada.

La pacienții cu neoplasme cu risc crescut de sângerare, tratamentul cu Rivaroxaban Stada este contraindicat.

## **SUPRADOZAREA**

Pentru doze supraterapeutice de 50 mg Rivaroxaban Stada și peste, este de așteptat un efect de platou fără o creștere suplimentară a expunerii medii plasmatică, datorită absorbției limitate.

În caz de supradozare poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

## **CUM SĂ GESTIONAȚI COMPLICAȚIILE DE SÂNGERARE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient care primește Rivaroxaban Stada, următoarea administrare de Rivaroxaban Stada trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, transfuzia cu produse de sânge sau componente.
- Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de reversie specific al factorului Xa (andexanet alfa) sau un agent specific de inversare a procoagulantului, cum este concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIIa recombinant (FVIIa-r). Totuși, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu utilizarea acestor produse la adulții și la copiii cărora li se administrează Rivaroxaban Stada. Datorită legării mari de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca Rivaroxaban Stada să fie dializabil.

## **TESTAREA COAGULĂRII**

Rivaroxaban Stada nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării. Cu toate acestea, măsurarea nivelurilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la Rivaroxaban Stada poate fi utilă pentru luarea deciziilor clinice, de ex. supradozare și intervenții chirurgicale de urgență.

În prezent sunt disponibile teste anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban, pentru a determina nivelurile de rivaroxaban. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi de asemenea evaluat prin măsurarea timpului de protrombină (TP) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare sunt crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR).

Nu este adecvat să se folosească INR pentru a măsura activitatea Rivaroxaban Stada, deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP. Deciziile de doze sau de tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la AVK, așa cum a fost descris anterior.

## Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAPS) cu risc crescut de evenimente ischemice

### RECOMANDĂRI DE DOZE

Pacienții la care se administrează Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să ia de asemenea o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS).

SCHEMA DE DOZE
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUALIZATĂ*</b>
Rivaroxaban Stada 2,5 mg De două ori pe zi
<b>ADMINISTRAT CU SAU FĂRĂ ALIMENTE</b>

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

La pacienți după o procedură de revascularizare cu succes a membrului inferior (chirurgical sau endovascular, inclusiv proceduri hibride), din cauza BAP simptomatică, tratamentul nu trebuie început înainte de a se realiza hemostaza (vezi pct. 5.1 din RCP).

#### ***Pacienții cu insuficiență renală:***

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei.

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) și nu se recomandă pacienților cu clearance-ul creatininei < 15ml/min.

Rivaroxaban Stada va fi administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

#### ***Durata terapiei:***

Durata tratamentului trebuie determinată pentru fiecare pacient în parte, pe baza evaluărilor regulate și trebuie să ia în considerare riscul de apariție a evenimentelor trombotice versus riscurile de sângerare.

#### ***Doza omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu următoarea doză de Rivaroxaban Stada 2,5 mg atunci când a fost planificată. Doza nu trebuie dublată pentru a compensa doza omisă.

### ADMINISTRARE ORALĂ

Rivaroxaban Stada 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de Rivaroxaban Stada poate fi sfărâmat și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare și apoi poate fi administrat oral.

Comprimatul de Rivaroxaban Stada zdrobit poate fi administrat și prin sonda gastrică, după ce a fost confirmată poziționarea corectă a acesteia. Comprimatul zdrobit amestecat cu o cantitate mică de apă este administrat pe sonda gastrică, care după aceea trebuie irigată cu apă.

## MANAGEMENTUL PERIOPERATOR

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil și pe baza evaluării clinice făcută de către medic, administrarea Rivaroxaban Stada 2,5 mg ar trebui întreruptă cu cel puțin 12 ore înaintea intervenției. Dacă intervenția nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul crescut de sângerare determinat de tratamentul cu Rivaroxaban Stada versus urgența intervenției.

După procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie reluat imediat ce starea clinică permite și după ce a fost obținută hemostaza adecvată, după cum a stabilit medicul curant.

## ANESTEZIE/PUNCȚIE RAHIDIANĂ/EPIDURALĂ

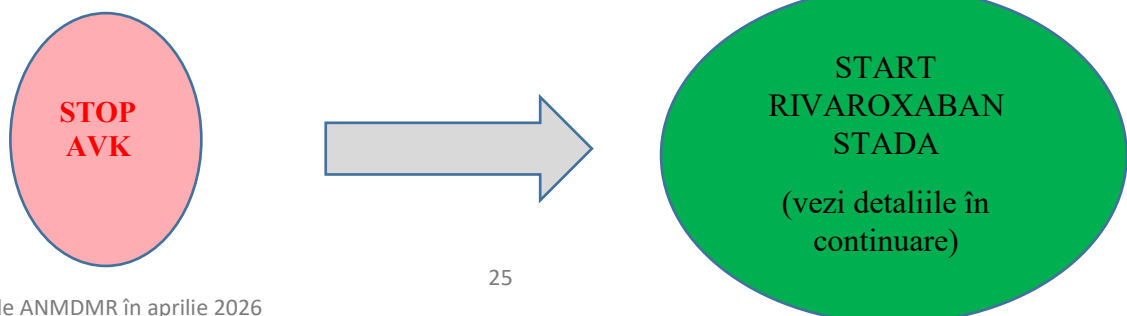
Când se utilizează anestezia neuraxială (anestezia rahidiană/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice sunt expuși riscului de a dezvolta un hematom epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau definitivă. Riscul poate fi amplificat prin:

- utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente,
- utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza,
- puncție epidurală sau rahidiană traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați permanent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție a intestinului sau a vezicii urinare). Dacă se constată o afectare neurologică, sunt necesare diagnosticarea și tratamentul rapid. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu potențial versus risc la pacienții tratați cu anticoagulante sau care urmează să fie tratați cu anticoagulante pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică referitoare la utilizarea Rivaroxaban Stada 2,5mg și a agenților antiplachetari în aceste situații. Informațiile producătorului referitoare la prescriere sugerează că administrarea antiagreganților plachetari trebuie întreruptă. Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea Rivaroxaban Stada concomitent cu anestezia neuraxială (epidurală/rahidiană) sau cu puncția spinală, trebuie avut în vedere profilul farmacocinetic al Rivaroxaban Stada. Este cel mai bine ca montarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară să fie efectuate atunci când se estimează că efectul anticoagulant al Rivaroxaban Stada este scăzut. Cu toate acestea, momentul exact când efectul anticoagulant este suficient de scăzut, pentru fiecare pacient, nu este cunoscut.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN STADA



**Valoarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada**, prin urmare nu trebuie folosit în acest scop. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7
Doza standard AVK		Doza de AVK ghidată de testarea INR				
Rivaroxaban Stada*				Rivaroxaban Stada poate fi întrerupt când INR $\geq$ 2		
	Testare INR înainte de administrarea dozei programate de Rivaroxaban Stada					
		↓	↓	↓	↓	↓
●	●	●	●			

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure un efect anticoagulant adecvat, reducând la minim riscul de sângerare în timpul conversiei tratamentului.

La trecerea la tratamentul cu AVK, Rivaroxaban Stada și AVK trebuie administrate concomitent până ce valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de conversie trebuie utilizată doza standard de AVK, urmată de doza de AVK stabilită pe baza testării INR.

**Măsurarea INR nu este adecvată pentru determinarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada.** În timpul tratamentului concomitent cu Rivaroxaban Stada și AVK, **INR-ul trebuie testat a doua zi, chiar înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Stada (dar nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară; oricând mai devreme, va interfera cu rezultatul INR)**. Cât timp pacientul este atât pe Rivaroxaban Stada, cât și pe AVK, INR se determină în ziua următoare, imediat înaintea dozei următoare de Rivaroxaban Stada (nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară). După 24 de ore de când administrarea Rivaroxaban Stada a fost întreruptă, valorile INR vor reflecta în mod fidel efectul anticoagulant al dozei de AVK.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN STADA

- Pacienții la care se administrează parenteral în mod continuu medicamente cum ar fi heparina nefracționată administrate intravenos: Rivaroxaban Stada trebuie început în momentul întreruperii tratamentului cu anticoagulantul parenteral.
- Pacienții în tratament parenteral cu schema fixă de doze, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică: întrerupeți medicamentul administrat parenteral și introduceți Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înainte de momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de medicament parenteral.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză din medicamentul anticoagulant parenteral trebuie administrată în momentul în care ar fi trebuit luată următoarea doză de Rivaroxaban Stada.

## CONTRAINDICĂȚII

Ca și alte anticoagulante, Rivaroxaban Stada poate crește riscul de sângerare. De aceea Rivaroxaban Stada este contraindicat pacienților:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu o leziune sau o afecțiune considerate a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerație gastrointestinală actuală sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente ale creierului sau coloanei vertebrale, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratați concomitent cu orice alte anticoagulante, cum ar fi heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc), derivați de heparină (fondaparinux, etc), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc), cu excepția trecerii tratamentului la sau de la Rivaroxaban Stada sau când HNF este administrată la doze necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.
- Cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic, inclusiv pacienți cirofici clasa Child-Pugh B și C.
- Cu SCA (sindrom coronarian acut) și antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) aflați în tratament cu antiagregante plachetare.

De asemenea, tratamentul concomitent al bolii arteriale coronariene BAC/bolii arteriale periferice BAP cu Rivaroxaban Stada 2,5 mg și AAS este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau orice accident vascular cerebral în decurs de o lună. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada 2,5mg trebuie evitat la pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente și care primesc tratament antiplachetar dual.

### *Rivaroxaban Stada este de asemenea contraindicat în următoarele situații:*

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptatului sau de întrerupere a tratamentului.

## GRUPE SPECIALE DE POPULAȚIE

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice. Decizia referitoare la tratarea acestor pacienți trebuie luată după ce a fost evaluat beneficiul tratamentului pentru prevenirea evenimentelor trombotice arteriale. Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale ar trebui să ducă la investigarea originii sângerării.

- ***Pacienți care primesc concomitent medicamente antiplachetare***  
La pacienții cu eveniment trombotic acut sau procedură vasculară, care necesită tratament antiplachetar dual, posibilitatea continuării tratamentului cu Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi, trebuie evaluată în funcție de tipul de eveniment sau procedură și de regimul antiplachetar.
- ***Pacienți cu insuficiență renală:*** vezi secțiunea “recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală (Pag 4).
- ***Pacienți tratați concomitent cu alte produse medicamentoase:***
  - Nu se recomandă administrarea Rivaroxaban Stada concomitent cu antimicotice azolice sistemice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau cu inhibitori de protează HIV (de ex. Ritonavir)
  - Trebuie avută grijă la pacienții tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, AAS, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)
  - Pacienții tratați pentru BAC sau BAP cu Rivaroxaban Stada și agenți antiplachetari vor primi tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul de sângerare.
- ***Pacienți care prezintă alți factori de risc hemoragic:***  
Ca și în cazul altor antitrombotice, Rivaroxaban Stada nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, respectiv la pacienții cu:
  - Tulburări de sângerare congenitale sau dobândite
  - Hipertensiune arterială severă necontrolată
  - Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulceratie activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
  - Retinopatie vasculară
  - Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.
- ***Pacienți cu proteze valvulare:***  
Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină că Rivaroxaban Stada oferă acestei categorii de pacienți o protecție anticoagulantă adecvată. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada nu este recomandat acestor pacienți.
- ***Pacienți cu cancer:***  
Pacienții cu afecțiune malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. La pacienții cu cancer activ, beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare, în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau urogenital au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada.  
La pacienții cu neoplasme cu risc crescut de sângerare, tratamentul cu Rivaroxaban Stada este contraindicat.

**Categoriile de pacienți cu boala arterială coronară BAC/boală arterială periferică BAP pentru care Rivaroxaban Stada va fi folosit cu precauție** Administrarea concomitentă de Rivaroxaban Stada și AAS trebuie făcută cu prudență la următoarele categorii de pacienți cu BAC/BAP:

- Vârsta  $\geq 75$  ani. Raportul risc/beneficiu trebuie să fie evaluat individualizat, în mod regulat.
  - Greutate corporală mică ( $< 60$  kg)
  - Pacienți BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele provenite din studii indică faptul că astfel de pacienți pot beneficia mai puțin de pe urma tratamentului cu Rivaroxaban Stada (a se vedea secțiunea 5.1 din RCP pentru clarificări suplimentare).
- **Alte atenționări și precauții în cazul pacienților cu BAC/BAP**

La pacienții BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS. La pacienții după o procedură recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAC simptomatică, eficacitatea și siguranța Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu agentul antiagregant AAS singur sau în asociere cu administrarea pe termen scurt de clopidogrel. Dacă este necesar tratamentul antiplachetar dual cu clopidogrel, acesta va fi făcut pe termen scurt; trebuie evitat tratamentul antiplachetar dual pe termen lung. Pentru pacienții la care recent a fost efectuată cu succes o procedură de revascularizare a membrului inferior (chirurgical sau endovascular, inclusiv proceduri hibride), din cauza BAC simptomatică, este permisă o doză standard suplimentară de clopidogrel, o dată pe zi, timp de până la 6 luni (vezi pct. 5.1 din RCP). Administrarea concomitentă de Rivaroxaban Stada cu alți agenți antiplachetari, de ex. prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiată și nu este recomandată.

## SUPRADOZAREA

Pentru doze supraterapeutice de 50 mg Rivaroxaban Stada și peste, este de așteptat un efect de platou fără o creștere suplimentară a expunerii medii plasmatice, datorită absorbției limitate. În caz de supradozare poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

## CUM SĂ GESTIONAȚI COMPLICAȚIILE DE SÂNGERARE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient care primește Rivaroxaban Stada, următoarea administrare de Rivaroxaban Stada trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, transfuzia cu produse de sânge sau componente.
- Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de reversie specific al factorului Xa (andexanet alfa) sau un agent specific de inversare a procoagulantului, cum este concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIIa recombinant (FVIIa-r). Totuși, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu utilizarea acestor produse la adulții și la copiii cărora li se administrează Rivaroxaban Stada. Datorită legării mari de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca Rivaroxaban Stada să fie dializabil.

## TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxaban Stada nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării. Cu toate acestea, măsurarea nivelurilor de Rivaroxaban Stada poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la Rivaroxaban Stada poate fi utilă pentru luarea deciziilor clinice, de ex. supradozare și intervenții chirurgicale de urgență. În prezent sunt disponibile teste anti-FXa cu calibratori specifici rivaroxaban, pentru a determina nivelurile de rivaroxaban. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi de asemenea evaluat prin TP utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare sunt crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) și raportul normalizat internațional TP calculate (INR).

Nu este adecvat să se folosească INR pentru a măsura activitatea Rivaroxaban Stada, deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP. Deciziile de dozare sau de tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la AVK, așa cum a fost descris anterior.

## Prevenirea evenimentelor trombotice arteriale la adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci

Administrarea concomitentă a Rivaroxaban Stada cu acid acetilsalicilic (AAS) singur sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu biomarkeri cardiaci crescuți după un sindrom coronarian acut.

### RECOMANDĂRI DE DOZE

SCHEMA DE DOZE
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUALIZATĂ*</b>
Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi
<b>ADMINISTRAT CU SAU FĂRĂ ALIMENTE</b>

\*Tratamentul trebuie evaluat în mod regulat cântărind individual riscurile de apariție a evenimentelor ischemice versus riscurile de sângerare. Prolungirea tratamentului peste 12 luni trebuie de asemenea evaluat în mod individual deoarece experiența utilizării până la 24 de luni este limitată.

**Pacienții la care se administrează Rivaroxaban Stada 2,5 mg trebuie să ia de asemenea o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS) sau o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS) pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.**

Tratamentul cu doza recomandată de Rivaroxaban Stada 2,5 mg de **două ori pe zi** trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea unui eveniment de SCA, dar nu mai devreme de 24 de ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui în mod normal să fie întrerupt.

#### *Pacienții cu insuficiență renală:*

Rivaroxaban Stada trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) deoarece date limitate indică o creștere semnificativă a concentrației plasmatice și ca urmare creșterea riscului de sângerare. Nu se recomandă pacienților cu clearance-ul creatininei < 15ml/min. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei.

Rivaroxaban Stada va fi administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

#### *Durata terapiei:*

Tratamentul trebuie evaluat regulat pentru fiecare pacient în parte, cântărind riscul de evenimente ischemice versus riscurile de sângerare. Prelungirea tratamentului peste 12 luni trebuie făcută individualizat pentru fiecare pacient deoarece experiența tratamentului până la 24 de luni este limitată.

***Doza omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu următoarea doză de Rivaroxaban Stada 2,5 mg atunci când a fost planificată. Doza nu trebuie dublată pentru a compensa doza omisă.

## **ADMINISTRARE ORALĂ**

Rivaroxaban Stada 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de Rivaroxaban Stada poate fi sfărâmat și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare și apoi poate fi administrat oral.

Comprimatul de Rivaroxaban Stada zdrobit poate fi administrat și prin sonda gastrică, după ce a fost confirmată poziționarea corectă a acesteia. Comprimatul zdrobit amestecat cu o cantitate mică de apă este administrat pe sonda gastrică, care, după aceea trebuie irigată cu apă.

## **MANAGEMENTUL PERIOPERATOR**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil și pe baza evaluării clinice făcută de către medic, administrarea Rivaroxaban Stada 2,5 mg ar trebui întreruptă cu cel puțin 12 ore înaintea intervenției. Dacă intervenția nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul crescut de sângerare determinat de tratamentul cu Rivaroxaban Stada versus urgența intervenției.

După procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, tratamentul cu Rivaroxaban Stada trebuie reluat imediat ce starea clinică permite și după ce a fost obținută hemostaza adecvată, după cum a stabilit medicul curant.

## **ANESTEZIE/PUNCȚIE RAHIDIANĂ/EPIDURALĂ**

Când se utilizează anestezia neuraxială (anestezia rahidiană/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice sunt expuși riscului de a dezvolta un hematom epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau definitivă. Riscul poate fi amplificat prin:

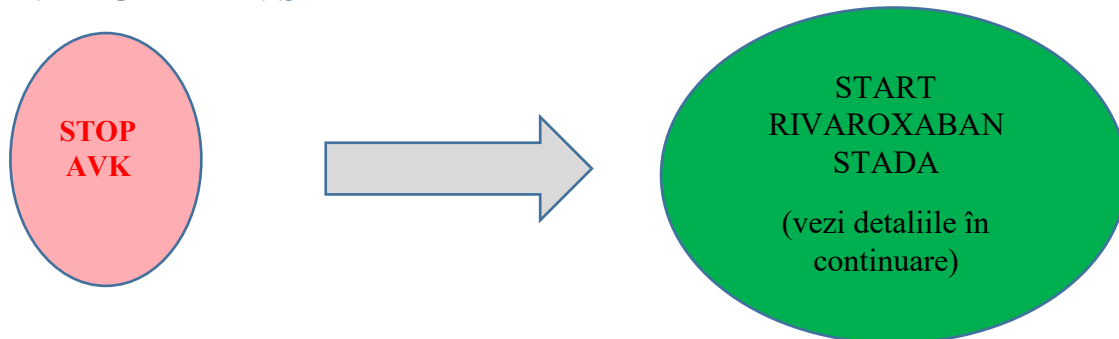
- utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente,
- utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza,
- puncție epidurală sau rahidiană traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați permanent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție a intestinului sau a vezicii urinare). Dacă se constată o afectare neurologică, sunt necesare diagnosticarea și tratamentul rapid. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze raportul beneficiu potențial versus risc la pacienții tratați cu anticoagulante sau care urmează să fie tratați cu anticoagulante pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică referitoare la utilizarea Rivaroxaban Stada 2,5mg și a agenților antiplachetari în aceste situații. Informațiile producătorului referitoare la prescriere sugerează că administrarea antiagreganților plachetari trebuie întreruptă. Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea Rivaroxaban Stada concomitent cu anestezia neuraxială (epidurală/rahidiană) sau cu puncția spinală, trebuie avut în vedere profilul farmacocinetic al Rivaroxaban Stada. Este cel mai bine ca montarea

sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară să fie efectuate atunci când se estimează că efectul anticoagulant al Rivaroxaban Stada este scăzut. Cu toate acestea, momentul exact când efectul anticoagulant este suficient de scăzut, pentru fiecare pacient, nu este cunoscut.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN STADA



**Valoarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada**, prin urmare nu trebuie folosit în acest scop. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7
Doza standard AVK		Doza de AVK ghidată de testarea INR				
Rivaroxaban Stada*				Rivaroxaban Stada poate fi întrerupt când INR $\geq$ 2		
	Testare INR înainte de administrarea dozei programate de Rivaroxaban Stada					
		↓	↓	↓	↓	↓
●	●	●	●			

\*vezi recomandările de doze pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure un efect anticoagulant adecvat, reducând la minimum riscul de sângerare în timpul conversiei tratamentului.

La trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la tratamentul cu AVK, Rivaroxaban Stada și AVK trebuie administrate concomitent până ce valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de conversie trebuie utilizată doza standard de AVK, urmată de doza de AVK stabilită pe baza testării INR.

**Măsurarea INR nu este adecvată pentru determinarea activității anticoagulante a Rivaroxaban Stada.** În timpul tratamentului concomitent cu Rivaroxaban Stada și AVK, **INR-ul trebuie testat a doua zi, chiar înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Stada (dar nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară; oricând mai devreme, va interfera cu rezultatul INR)**. Cât timp pacientul este atât pe Rivaroxaban Stada, cât și pe AVK, INR se determină în ziua următoare, imediat înaintea dozei următoare de Rivaroxaban Stada (nu mai devreme de 24 de ore de la doza anterioară). După 24 de ore de când administrarea Rivaroxaban Stada a fost întreruptă, valorile INR vor reflecta în mod fidel efectul anticoagulant al dozei de AVK.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN STADA

- Pacienții la care se administrează parenteral în mod continuu medicamente cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: Rivaroxaban Stada trebuie început în momentul întreruperii tratamentului cu anticoagulant parenteral
- Pacienții în tratament parenteral cu schema fixă de doze, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică: întrerupeți medicamentul administrat parenteral și introduceți Rivaroxaban Stada cu 0 până la 2 ore înainte de momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de medicament parenteral.

## TRECEREA DE LA TRATAMENTUL CU RIVAROXABAN STADA LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză din medicamentul anticoagulant parenteral trebuie administrată în momentul în care ar fi trebuit luată următoarea doză de Rivaroxaban Stada.

## CONTRAINDICAȚII

Ca și alte anticoagulante, Rivaroxaban Stada poate crește riscul de sângerare. De aceea Rivaroxaban Stada este contraindicat pacienților:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu o leziune sau o afecțiune considerate a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerăție gastrointestinală actuală sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente ale creierului sau coloanei vertebrale, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Tratați concomitent cu orice alte anticoagulante, cum ar fi heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc), derivați de heparină (fondaparinux, etc), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc), cu excepția trecerii tratamentului la sau de la Rivaroxaban Stada sau când HNF este administrată la doze necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.

- Cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic, inclusiv pacienți cirofici clasa Child-Pugh B și C.
- Cu SCA și antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) aflați în tratament cu antiagregante plachetare.

***Rivaroxaban Stada este de asemenea contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptatului sau de întrerupere a tratamentului.

## **GRUPE SPECIALE DE POPULAȚIE**

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome ale complicațiilor hemoragice. Decizia referitoare la tratarea acestor pacienți trebuie luată după ce a fost evaluat beneficiul tratamentului pentru prevenirea evenimentelor trombotice arteriale. Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale ar trebui să ducă la investigarea originii sângerării.

- ***Pacienți care primesc concomitent medicamente antiplachetare***  
La pacienții cu eveniment trombotic acut sau procedură vasculară, care necesită tratament antiplachetar dual, posibilitatea continuării tratamentului cu Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi, trebuie evaluată în funcție de tipul de eveniment sau procedură și de regimul antiplachetar.
- ***Pacienți cu insuficiență renală:*** vezi secțiunea “recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală (Pag 5)
- ***Pacienți tratați concomitent cu alte produse medicamentoase:***
  - Nu se recomandă administrarea Rivaroxaban Stada concomitent cu antimicotice azolice sistemice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau cu inhibitori de protează HIV (de ex. Ritonavir)
  - Trebuie avută grijă la pacienții tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, AAS, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)
  - După un sindrom coronarian acut, pacienții tratați cu Rivaroxaban Stada și agenți antiplachetari vor primi tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.
  - Interacțiunea cu eritromicină, claritromicină sau fluconazol este aproape nesemnificativă clinic la cei mai mulți dintre pacienți, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut (pentru pacienții cu insuficiență renală vezi mai sus)
- ***Pacienți care prezintă alți factori de risc hemoragic:***  
Ca și în cazul altor antitrombotice, Rivaroxaban Stada nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, cum ar fi:
  - Tulburări de sângerare congenitale sau dobândite
  - Hipertensiune arterială severă necontrolată
  - Afecțiuni gastrointestinale, altele decât ulceratie activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
  - Retinopatie vasculară
  - Bronșiectazie sau antecedente de sângerare pulmonară.
- ***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Stada nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină că Rivaroxaban Stada oferă acestei categorii de pacienți o protecție anticoagulantă adecvată. Tratamentul cu Rivaroxaban Stada nu este recomandat acestor pacienți.

- ***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu afecțiune malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. La pacienții cu cancer activ, beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie cântărit în raport cu riscul de sângerare, în funcție de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau urogenital au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Stada.

La pacienții cu neoplasme cu risc crescut de sângerare, tratamentul cu Rivaroxaban Stada este contraindicat.

- ***Alte avertizări și precauții la pacienții cu SCA***

La pacienții cu SCA recent, eficacitatea și siguranța administrării Rivaroxaban Stada 2,5mg de două ori pe zi a fost studiată în combinație cu un agent antiplachetar AAS singur, sau AAS plus clopidogrel / ticlopidină.

Tratamentul în combinație cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugel sau ticagrelor nu a fost studiat și de aceea nu este recomandat.

- ***Rivaroxaban Stada va fi folosit cu precauție în cazul următoarelor categorii de pacienți cu SCA***

La pacienții cu SCA recent, eficacitatea și siguranța administrării Rivaroxaban Stada 2,5mg de două ori pe zi a fost studiată în combinație cu un agent antiplachetar AAS singur, sau AAS plus clopidogrel / ticlopidină. Tratamentul în combinație cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugel sau ticagrelor nu a fost studiat și de aceea nu este recomandat.

Administrarea concomitentă de Rivaroxaban Stada și AAS singur, sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină trebuie făcută cu prudență la următoarele categorii de pacienți cu SCA:

- Vârsta  $\geq 75$  ani. Raportul risc/beneficiu trebuie să fie evaluat individualizat, în mod regulat.
- Greutate corporală mai mică ( $< 60$  kg). Tratamentul concomitent al SCA cu Rivaroxaban Stada împreună cu tratament antiplachetar este contraindicat pacienților cu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu în antecedente.

## **SUPRADOZAREA**

Pentru doze supraterapeutice de 50 mg Rivaroxaban Stada și peste, este de așteptat un efect de platou fără o creștere suplimentară a expunerii medii plasmatice, datorită absorbției limitate. În caz de supradozare poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

## **CUM SĂ GESTIONAȚI COMPLICAȚIILE DE SÂNGERARE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient care primește Rivaroxaban Stada, următoarea administrare de Rivaroxaban Stada trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, transfuzia cu produse de sânge sau componente.
- Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de reversie specific al factorului Xa (andexanet alfa) sau a unui agent specific de inversare a procoagulantului, cum este concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIIa recombinant (FVIIa-r). Totuși, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu utilizarea acestor produse la adulții și la copiii cărora li se

administrează Rivaroxaban Stada. Datorită legării mari de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca Rivaroxaban Stada să fie dializabil.

## TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxaban Stada nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării. Cu toate acestea, măsurarea nivelurilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la Rivaroxaban Stada poate fi utilă pentru luarea deciziilor clinice, de ex. supradozare și intervenții chirurgicale de urgență. În prezent sunt disponibile teste anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban, pentru a determina nivelurile de rivaroxaban. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi de asemenea evaluat prin măsurarea timpului de protrombină (TP) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare sunt crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR).

Nu este adecvat să se folosească INR pentru a măsura activitatea Rivaroxaban Stada, deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP. Deciziile de doze sau de tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la tratamentul cu Rivaroxaban Stada la AVK, așa cum a fost descris anterior.

## RECOMANDĂRI DE DOZE

Vă rugăm să citiți RCP pentru informații complete despre medicament.

Indicație <sup>1</sup>	Doze <sup>1</sup>	Grupe special de pacienți <sup>1</sup>
<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară<sup>a</sup></b>	<b>☞ Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi</b>  La pacienții cu afectarea funcției renale, cu CrCl 15-49 ml/min <sup>b</sup> : <b>Rivaroxaban Stada 15 mg o dată pe zi</b>	ICP (intervenție coronară percutanată) cu plasarea stentului (pentru max. 12 luni):  <b>☞ Rivaroxaban Stada 15 mg o dată pe zi</b> + un inhibitor P2Y <sub>12</sub> (de ex. clopidogrel)  <b>Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi</b> + un inhibitor P2Y <sub>12</sub> (de ex. clopidogrel) pentru pacienții cu funcția renală afectată (ClCr 30-49ml/min <sup>b</sup> )
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) <sup>c</sup> și prevenirea TVP și EP recurentă la adulți.  Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial		
<b>Adulți</b>	<b>Tratament &amp; prevenirea recurențelor:</b>  Zilele 1-21: <b>☞ Rivaroxaban Stada 15 mg de două ori pe zi</b>	Prevenirea extinsă a recidivelor la pacienții cu risc crescut:  <b>☞ Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi</b> pentru prevenirea

	<p><b>Prevenirea recurențelor:</b></p> <p>Începând din ziua 22: <b>Rivaroxaban Stada 20 mg o dată pe zi</b></p> <p>La pacienții cu funcție renală afectată, cu ClCr 15-49ml/min<sup>b</sup> : <b>Rivaroxaban Stada 15 mg o dată pe zi</b>, dacă riscul estimat de sângerare depășește riscul de recidivă</p> <p><b>Prevenirea extinsă a recidivei:</b> după cel puțin 6 luni de tratament:</p> <p><b>Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi</b></p>	<p>extinsă a recidivei, după cel puțin 6 luni de tratament, la pacienții cu risc crescut de recurență a TVP sau EP, precum cazurile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cu comorbidități complicate</li> <li>- pacienții care au dezvoltat recurență a TVP sau EP la prevenția extinsă cu Rivaroxaban Stada 10mg</li> </ul>
<p><b>Copii – dozele sunt stabilite în funcție de greutatea corporală</b></p>	<p>Tratamentul cu Rivaroxaban Stada la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după <math>\geq 5</math> zile de tratament inițial anticoagulant cu heparine parenterale.</p> <p>Doza se calculează în funcție de greutatea corporală. Pentru a fi siguri că este menținută doza terapeutică, trebuie monitorizată greutatea copilului și trebuie revizuite periodic dozele, mai ales la copiii cu greutate corporală mai mică de 12 kg. Ajustarea dozelor trebuie să fie făcută numai pe baza variațiilor greutății corporale.</p> <p>Rivaroxaban Stada nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 luni care:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la naștere aveau &lt;37 de săptămâni de gestație sau</li> <li>- au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg sau</li> <li>- au fost hrăniți oral mai puțin de 10 zile.</li> </ul> <p>Doza de Rivaroxaban Stada nu poate fi determinată în mod fiabil la acești copii și nu a fost studiată.</p>	
<p>Prevenirea TEV la adulți supuși intervenției de înlocuire electivă a</p>	<p><b>Rivaroxaban Stada 10 mg o dată pe zi</b></p> <p><b>Intervenție chirurgicală de înlocuire a șoldului</b></p>	

<b>șoldului sau genunchiului</b>	Durata tratamentului este de 5 săptămâni <b>Intervenție chirurgicală de înlocuire a genunchiului</b> Durata tratamentului este de 2 săptămâni	
Prevenirea evenimentelor trombotice arteriale la pacienți adulți cu <b>BAC</b> sau <b>PAB simptomatic</b> cu risc crescut de evenimente ischemice	<b>Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi</b> în asociere cu AAS 75-100 mg/zi	
Prevenirea evenimentelor trombotice arteriale la pacienți adulți după un <b>SCA</b> cu biomarkeri cardiac crescuți	<b>Rivaroxaban Stada 2,5 mg de două ori pe zi</b> în asociere cu tratament antiplachetar standard (AAS 75-100 mg/zi singur sau AAS 75-100 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi sau doza standard de ticlopidină)	

### **☞ Rivaroxaban Stada 15 mg și 20 mg trebuie să fie administrat cu alimente<sup>1</sup>**

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de Rivaroxaban Stada poate fi sfărâmat și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare și apoi poate fi administrat oral.

La pacienții care nu pot înghiți capsule întregi, conținutul unei capsule de Rivaroxaban Stada poate fi amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea conținutului dizolvat al capsulelor de Rivaroxaban Stada 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de aportul de alimente. Conținutul capsulei poate fi administrat și prin tuburi gastrice.

<sup>a</sup> Cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în antecedente.

<sup>b</sup> Se va administra cu precauție pacienților cu ClCr 15-29 ml/min și pacienților cu insuficiență renală tratați concomitent cu alte medicamente care cresc concentrația plasmatică de rivaroxaban.

<sup>c</sup> Nu este recomandat ca alternative la heparina nefracționată la pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot primi tromboliză sau embolectomie pulmonară.

#### NOTE

---



---



---

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Raportarea reacțiilor adverse este de mare importanță pentru monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentelor.

#### **Apel la raportarea reacțiilor adverse**

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Rivaroxaban Stada (rivaroxaban) către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

#### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

Tel: +4031 423 2419

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

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

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

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

STADA M&D SRL

Strada Sfântul Elefterie, nr. 18, Parte A, Etaj. 1,

Sector 5, București, România

Tel: +40213160640

Acest material educațional a fost aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România și face parte din planul de management al riscului pentru medicamentul Rivaroxaban Stada.