

Runaplast

2,5 mg, 10 mg, 15 mg și 20 mg
comprimate filmate

(rivaroxaban)

Ghidului medicului prescriptor

Substanța(e) activă(e) (DCI sau denumirea comună):

Rivaroxaban

Denumirea medicamentului:

RUNAPLAST 2,5 mg, 10 mg, 15 mg și 20 mg comprimate filmate

Acest ghid trebuie utilizat pentru a susține utilizarea adecvată a rivaroxabanului în următoarele indicații:

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulții eligibili cu fibrilație atrială non-valvulară
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți și copii (nu este recomandată utilizarea la pacienții cu EP instabili hemodinamici)
- Prevenirea tromboembolismului venos 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 (BAP) care prezintă un risc crescut de evenimente ischemice, în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS)
- Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, în asociere cu terapie antiplachetară

Acesta include următoarele informații:

- Doze și mod de administrare
- Tratatament perioperator
- Contraindicații
- Supradozaj
- Cum se gestionează complicațiile hemoragice
- Teste de coagulare

Ghidul medicului prescriptor

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea rivaroxabanului pentru a reduce la minimum riscul de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru rivaroxaban. Înainte de prescriere, vă rugăm să citiți și RCP-ul pentru rivaroxaban.

Cardul de alertă al pacientului

Cardul de alertă al pacientului este furnizat fiecărui pacient căruia i se prescrie rivaroxaban împreună cu ambalajul produsului. Vă rugăm să explicați implicațiile tratamentului anticoagulant pacienților și/sau îngrijitorilor acestora, subliniind în special necesitatea:

- aderenței la tratament
- administrării medicamentelor în timpul mesei (doar pentru 15 mg și 20 mg)
- recunoașterii semnelor sau simptomelor de sângerare
- solicitării de asistență medicală atunci când este necesar

Cardul de alertă al pacientului va informa medicii și stomatologii despre tratamentul anticoagulant al pacientului și va conține informații de contact în caz de urgență.

Vă rugăm să instruiți pacienții sau îngrijitorii acestora să poarte în permanență Cardul de Alertă al Pacientului și să îl prezinte oricărui furnizor de servicii medicale. De asemenea, vă rugăm să instruiți pacientul să bifeze căsuța corespunzătoare de pe Cardul de Alertă al Pacientului, corespunzătoare dozei pe care și-o administrează..

Cuprins

1. ADULȚI: PREVENIREA AVC-ULUI ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA) NON-VALVULARĂ (FANV).....	6
1.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE	6
1.2. ADMINISTRAREA ORALĂ	7
1.3. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURI INVAZIVE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE	8
1.3.1. PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ	8
1.3.2. TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN	9
1.3.3. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)	10
1.3.4. TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN	10
1.3.5. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL	11
1.4. CONTRAINDICAȚII	11
1.4.1. POPULAȚII SPECIALE.....	12
1.5. SUPRADOZAJ	13
1.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII.....	13
1.7. TESTELE DE COAGULARE	13
2. ADULȚI ȘI COPII: TRATAMENTUL TVP ȘI AL EP ȘI PREVENIREA TVP ȘI A EP RECURENTE.....	14
2.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE	14
2.2. ADMINISTRARE ORALĂ	17
2.3. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURI INVAZIVE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE	18
2.3.1. PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ	18
2.3.2. TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN	20

2.3.3. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)	20
2.3.4. TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN	21
2.3.5. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL	22
2.4. CONTRAINDICAȚII	22
2.4.1. GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI	22
2.5. SUPRADOZAJ	24
2.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII.....	24
2.7. TESTAREA COAGULĂRII.....	25
3. ADULȚI: PREVENIREA TROMBOEMBOLIEI VENOASE (TEV) LA PACIENȚII ADULȚI CARE SUNT SUPUȘI UNEI INTERVENȚII CHIRURGICALE DE ELECTIE PENTRU PROTEZAREA ȘOLDULUI SAU GENUNCHIULUI	26
3.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE	26
3.2. ADMINISTRAREA ORALĂ	27
RIVAROXABAN 10 MG POATE FI ADMINISTRAT ÎMPREUNĂ CU SAU FĂRĂ ALIMENTE.....	27
3.3. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURI INVAZIVE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE	27
3.3.1. PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ	28
3.3.2. TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN	29
3.3.3. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)	29
3.3.4. TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN	30
3.3.5. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL	30
3.4. CONTRAINDICAȚII	30
3.4.1. GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI	31
3.5. SUPRADOZAJ	32
3.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII.....	33
3.7. TESTAREA COAGULĂRII.....	33
4. ADULȚI: UTILIZARE ÎN BOALA ARTERIALĂ CORONARIANĂ (BAC) ȘI BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ SIMPTOMATICĂ (BAP).....	34
4.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE	34

4.2. ADMINISTRAREA ORALĂ	35
4.3. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURI INVAZIVE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE	35
4.3.1. PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ	35
4.3.2. TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN	36
4.3.3. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK)	37
4.3.4. TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN	37
4.3.5. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL	38
4.4. CONTRAINDICAȚII	38
4.4.1. GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI	39
4.5. SUPRADOZAJ	41
4.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII.....	41
4.7. TESTAREA COAGULĂRII.....	41
5. ADULȚI: UTILIZARE ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ A SINDROMULUI CORONARIAN ACUT (SCA)	42
5.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE	42
5.2. ADMINISTRAREA ORALĂ	43
5.3. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURI INVAZIVE ȘI INTERVENȚII CHIRURGICALE	43
5.3.1. PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ	44
5.3.2. TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA RIVAROXABAN	44
5.3.3. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI V (AVK)	45
5.3.4. TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA RIVAROXABAN	46
5.3.5. TRECEREA DE LA RIVAROXABAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL.....	46
5.4. CONTRAINDICAȚII	46
5.4.1. GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI	47
5.5. TRATAMENTUL CONCOMITENT AL SINDROMULUI CORONARIAN ACUT (SCA) CU RIVAROXABAN ȘI TERAPIE ANTIPLACHETARĂ	

ESTE CONTRAINDICAT LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL SAU AIT ÎN ANTECEDENTE. SUPRADOZAJ	49
5.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII.....	49
5.7. TESTAREA COAGULĂRII.....	50
6. TABEL REZUMATIV AL DOZELOR	50
7. NOTE	54

1. ADULȚI: PREVENIREA AVC-ULUI ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA) NON-VALVULARĂ (FANV)

Indicații terapeutice

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

1.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE

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

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

TRATAMENT CONTINUU

Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi*



A se administra 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 [CrCl] 30–49 ml/min) sau severă (15–29 ml/min), doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi. Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece datele clinice limitate

indică o concentrație plasmatică semnificativ crescută. Utilizarea sa nu este recomandată la pacienții cu $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$.

Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care ar putea crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

Durata terapiei:

Tratamentul cu rivaroxaban trebuie continuat pe termen lung, dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice depășește riscul de sângerare. Se recomandă supraveghere clinică, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată perioada de tratament.

Omiterea unei doze:

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia rivaroxaban imediat și să continue în ziua următoare cu doza zilnică recomandată. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la care s-a efectuat o ICP (intervenție coronariană percutanată) cu implantare de stent:

Există experiență limitată privind administrarea unei doze reduse de 15 mg rivaroxaban o dată pe zi (sau 10 mg rivaroxaban o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [CrCl , 30–49 ml/min]) în plus față de un inhibitor P2Y₁₂ timp de maximum 12 luni la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulare orală și sunt supuși intervenției coronariene percutanate (ICP) cu implantare de stent.

Pacienții supuși cardioversiei:

Tratamentul cu rivaroxaban poate fi inițiat sau continuat la pacienții care pot necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu rivaroxaban trebuie inițiat cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată.

1.2. ADMINISTRAREA ORALĂ

Rivaroxaban 15 mg and 20 mg trebuie administrat în timpul mesei. Administrarea acestor doze împreună cu alimentele susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând o biodisponibilitate orală ridicată.

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

Comprimatul de rivaroxaban zdrobit poate fi administrat și prin sonde gastrice, după confirmarea plasării corecte a sondei în stomac. Comprimatul zdrobit trebuie dizolvat în 50 ml de apă prin sonda gastrică, după care sonda trebuie clătită cu apă. După administrarea de comprimate filmate de rivaroxaban zdrobite de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimentație enterală.

1.3. Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, administrarea de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenție, dacă este posibil precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

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

1.3.1. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau a vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 20 sau 15 mg.

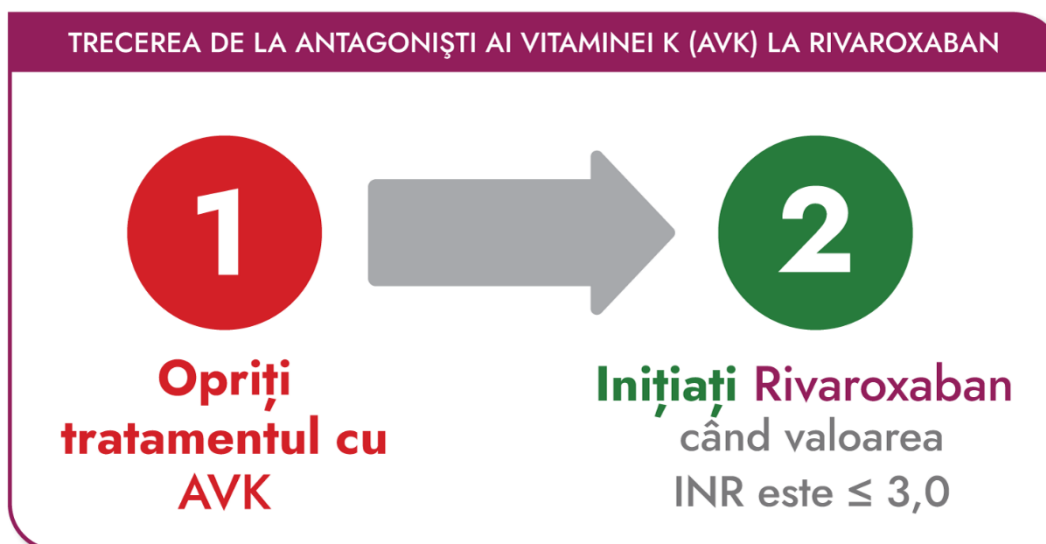
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau

puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut și ar trebui să fie comparat față de urgența unei proceduri de diagnosticare.

Pe baza caracteristicilor generale farmacocinetice (FC), pentru plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2x timpul de înjumătățire plasmatică de la ultima administrare de rivaroxaban, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 ore la pacienții vârstnici (a se vedea pct. 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

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

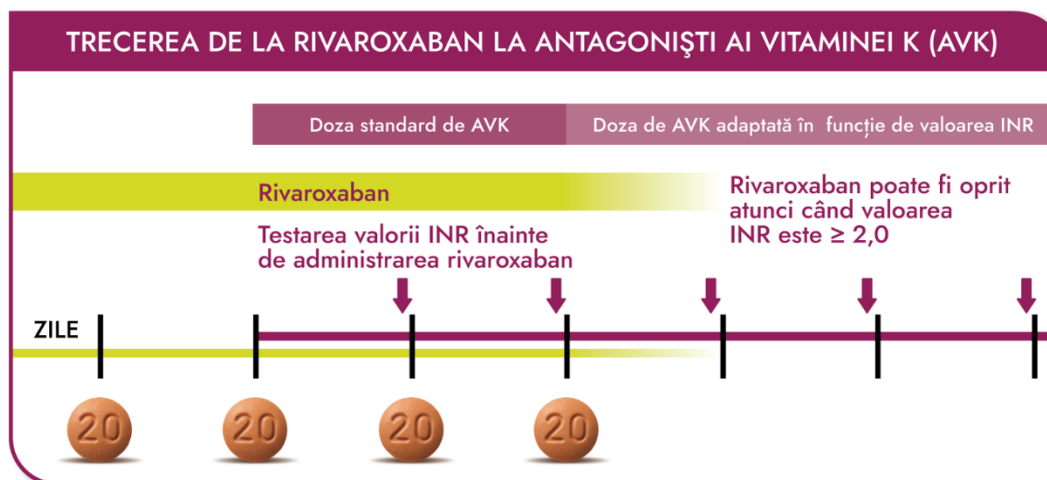
1.3.2. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Rivaroxaban



Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este $\leq 3,0$.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul cu rivaroxaban în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a coagulării.

1.3.3. Trecerea de la Rivaroxaban la antagoniști ai vitaminei K (AVK)



* Consultați recomandările de doze pentru doza zilnică necesară.

Pe parcursul conversiei terapiei este important să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate, reducând în același timp riscul de sângerare.

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban, și, prin urmare, nu trebuie utilizată. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, **nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare**, însă acestea trebuie efectuate **înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban (dacă se efectuează mai devreme, rivaroxabanul va interfera cu rezultatul INR)**. La 24 de ore după întreruperea tratamentului cu rivaroxaban, valorile INR reflectă în mod fiabil dozarea AVK.

1.3.4. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban

- Pacienții care primesc medicamente parenterale administrate continuu, cum ar fi heparina nefracționată intravenoasă: administrarea de rivaroxaban trebuie inițiată în momentul întreruperii tratamentului.
- Pacienții care primesc medicamente parenterale cu o schemă de doze fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): administrarea medicamentului

parenteral trebuie întreruptă, iar tratamentul cu rivaroxaban trebuie început cu 0-2 ore înainte de următoarea administrare parenterală programată.

1.3.5. Trecerea de la Rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

Prima doză de anticoagulant parenteral trebuie administrată la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

1.4. CONTRAINDICAȚII

Ca toate anticoagulantele, rivaroxabanul poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, rivaroxabanul este contraindicat la pacienții:

- Cu sângerare activă semnificativă clinic
- Cu leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Care primesc tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (a se vedea pct. 4.2 din RCP) sau când heparina nefracționată este administrată în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (a se vedea pct. 4.5 din RCP).
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C (a se vedea pct. 5.2 din RCP).

Rivaroxaban este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau a tratamentului.

1.4.1. Populații Speciale

Înaintarea în vârstă poate crește riscul hemoragic. Câteva subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice.

Deciziile privind tratamentul la acești pacienți trebuie luate după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare:

- **Pacienți cu insuficiență renală:** Consultați secțiunea „recomandări de doze” pentru pacienții cu insuficiență renală.
- **Pacienți care utilizează concomitent alte medicamente:**
 - Administrarea de rivaroxaban nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir)
 - Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- **Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:** Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
 - sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
 - hipertensiune arterială severă necontrolată
 - alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
 - retinopatie vasculară
 - bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară
- **Pacienți cu proteze valvulare:** Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxaban oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți
Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.
- **Pacienți cu cancer:** Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de

localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (a se vedea pct. 4.3 din RCP).

1.5. SUPRADOZAJ

Din cauza absorbției limitate, este de așteptat un efect de plafonare fără o creștere suplimentară a expunerii plasmatice medii la doze supratherapeutice de ≥ 50 mg rivaroxaban. În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

1.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică (pentru epistaxis sever), intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suportul hemodinamic și transfuzia de produse sau componente sanguine
- Pentru sângerările care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent procoagulant specific de inversare a coagulării, cum ar fi concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) și factorul VIIa recombinant (r-FVIIa). Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. .

1.7. TESTELE DE COAGULARE

Rivaroxabanul 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 poate ajuta la luarea deciziilor clinice, de exemplu, în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență.

Pentru măsurarea nivelurilor de rivaroxaban testele anti-factor Xa cantitative calibrate sunt acum disponibile comercial. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi evaluat și pe baza timpului de protrombină (PT) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: PT, timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) și PT calculat (INR). Deoarece INR-ul a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra PT, nu este adecvată utilizarea acestuia pentru măsurarea activității rivaroxabanului. Deciziile privind dozele sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, așa cum este descris mai sus.

2. ADULȚI ȘI COPII: TRATAMENTUL TVP ȘI AL EP ȘI PREVENIREA TVP ȘI A EP RECURENTE

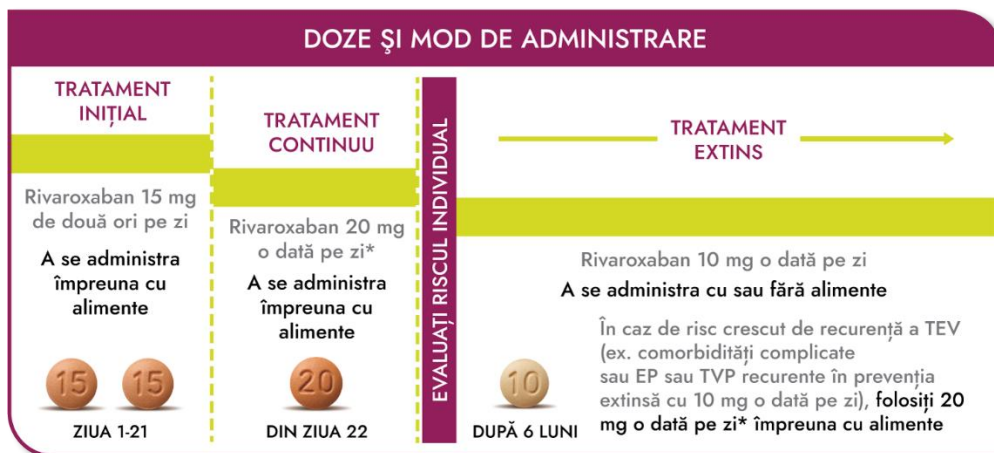
Indicații terapeutice:

Tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și EP la adulți și copii (nu este recomandată utilizarea la pacienții cu EP instabili hemodinamici).

2.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE

Adulți

Pacienții adulți sunt tratați inițial cu rivaroxaban 15 mg **de două ori pe zi**, în primele 3 săptămâni. Acest tratament inițial este urmat de 20 mg **o dată pe zi** pentru continuarea tratamentului.



*La pacienții cu TVP/EP și insuficiență renală se poate lua în considerare reducerea dozei.

Atunci când este indicată o prevenție prelungită a TVP și EP recurente (după terminarea terapiei, de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau care au dezvoltat TVP sau EP recurentă în timpul tratamentului de prevenție prelungită cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare administrarea unei doze de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

Rivaroxaban 10 mg nu este recomandat în primele 6 luni de tratament pentru TVP sau EP.

Copii

Nu se recomandă utilizarea rivaroxabanului la copiii cu vârsta sub 6 luni care:

- La naștere au avut <37 de săptămâni de gestație
- Au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg
- Care au fost hrăniți pe cale orală mai puțin de 10 zile.

Doza de rivaroxaban nu poate fi determinată în mod fiabil la acești copii și nu a fost studiată. Pentru toți ceilalți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și cu o greutate de cel puțin 30 kg, tratamentul cu rivaroxaban trebuie inițiat după ≥ 5 zile de tratament anticoagulant inițial cu heparine parenterale.

Dozele se bazează pe greutatea corporală. Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza trebuie revizuită periodic. Ajustările dozei trebuie efectuate numai în funcție de modificările greutății corporale.

Comprimatele de rivaroxaban 15 mg și 20 mg pot fi utilizate pentru a obține doza adecvată în funcție de greutate.

- Pentru copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 30 kg și < 50 kg, utilizați comprimatul de 15 mg.
- Pentru copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 50 kg, utilizați comprimatul de 20 mg.
- Pentru copiii și adolescenții cu greutatea < 30 kg, consultați Rezumatul Produsului (RCP).

Pacienți cu insuficiență renală:

Adulți

Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandat la pacienții cu clearance al creatininei (ClCr) < 15 ml/min. Datele clinice limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr, 15-29 ml/min) indică faptul că concentrațiile plasmatice de rivaroxaban sunt semnificativ crescute. Prin urmare, rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr, 30–49 ml/min) sau severă (ClCr, 15–29 ml/min) tratați pentru TVP acută, EP acută și prevenirea TVP și EP recurente nu necesită reducerea dozei.

Cu toate acestea, în timpul fazei de tratament continuu, 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 a TVP și EP. Recomandarea de utilizare a dozei de 15 mg se bazează pe modelul farmacocinetic (FC) 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.

Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală* care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban.

**cu insuficiență renală moderată (ClCr, 30–49 ml/min) pentru rivaroxaban 10 mg*

Copii

Nu este necesară ajustarea dozei la copiii cu vârsta ≥ 1 an cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG]: 50–80 ml/min/1,73 m²), pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la copii și adolescenți.

Rivaroxaban nu este recomandat la copii cu vârsta ≥ 1 an cu insuficiență renală moderată sau severă (RFG: < 50 ml/min/1,73 m²), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

La copiii cu vârsta < 1 an, se estimează creatinina serică în loc de RFG. Rivaroxabanul nu este recomandat la copiii cu vârsta < 1 an cu rezultate ale creatininei serice peste percentila 97,5, deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Durata terapiei:

Adulți

Durata terapiei trebuie individualizată după evaluarea beneficiului terapeutic în raport cu riscul de sângerare. Se recomandă supravegherea clinică, conform practicii referitoare la medicamentele anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

Copii

Toți copiii, cu excepția celor cu vârsta < 2 ani cu tromboză legată de cateter venos central

Terapia cu rivaroxaban trebuie continuată timp de cel puțin 3 luni. Tratamentul poate fi extins până la 12 luni atunci când este necesar clinic. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă față de riscul potențial de sângerare.

Copii cu vârsta < 2 ani cu tromboză legată de cateter venos central

Terapia cu rivaroxaban trebuie continuată timp de cel puțin 1 lună. Tratamentul poate fi extins până la 3 luni atunci când este necesar clinic. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 1 lună trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă față de riscul potențial de sângerare.

Omiterea dozei:

Adulți

- Regimul de tratament de două ori pe zi (15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni): Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia rivaroxaban imediat pentru a asigura un aport de 30 mg de rivaroxaban pe zi. În acest caz, se pot administra concomitant două comprimate a câte 15 mg odată. Se va continua cu doza obișnuită de 15 mg de două ori pe zi în ziua următoare.
- Regimul de tratament cu administrare o dată pe zi (peste 3 săptămâni): pacientul trebuie să ia imediat rivaroxaban și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

Copii

- Regimul de tratament cu administrare o dată pe zi: Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil după ce este observată omiterea, dar numai în aceeași zi. Dacă acest lucru nu este posibil, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu următoarea doză, conform prescripției. Pacientul nu trebuie să ia două doze pentru a compensa doza omisă.
- Regimul de tratament de două ori pe zi: Dacă o doză de dimineață este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil după ce este observată omiterea, și poate fi administrată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi administrată doar în aceeași seară.
- Regimul de tratament de trei ori pe zi: având intervale de administrare aproximativ la 8 ore, trebuie reluată următoarea doză programată, fără a compensa doza omisă.

În ziua următoare, copilul trebuie să continue regimul obișnuit de o dată, de două ori sau de trei ori pe zi.

2.2. ADMINISTRARE ORALĂ

Rivaroxaban 15 mg și 20 mg comprimate filmate trebuie administrate în timpul mesei. Administrarea acestor doze împreună cu alimentele susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând o biodisponibilitate orală ridicată.

Adulți

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

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și dizolvate în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică după confirmarea poziționării gastrice a sondei. Apoi, tubul trebuie spălat cu apă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban zdrobit de 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

Copii

Pentru copiii cu greutatea ≥ 30 kg care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de 15 mg sau 20 mg poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau alimente moi, cum ar fi piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și dizolvate în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică după confirmarea poziționării gastrice a sondei. Trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac.

2.3. Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 15 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției..

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

2.3.1. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale à demeure

- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată

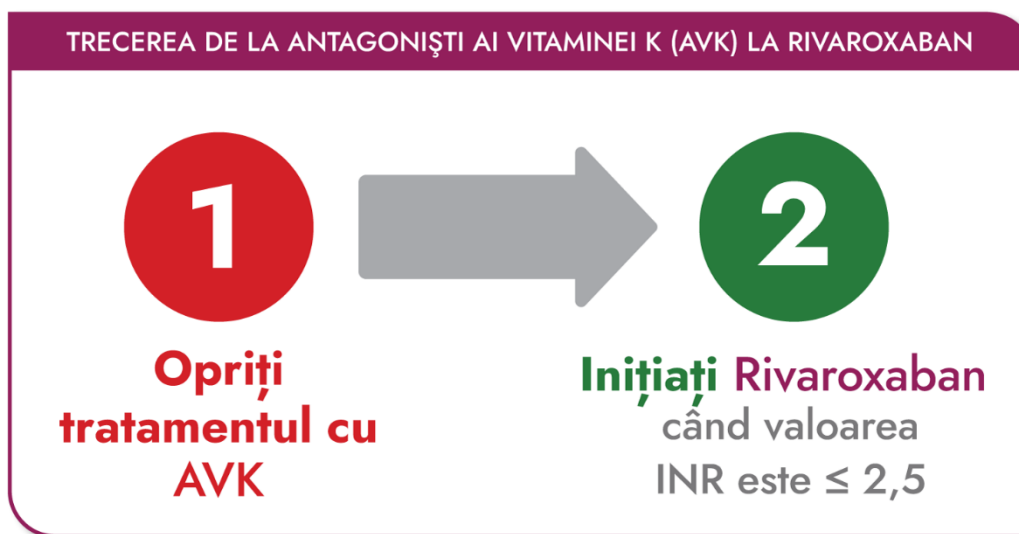
Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg comprimate la adulți, nici cu utilizarea rivaroxabanului la copii în aceste situații.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic (FC) al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut și ar trebui să fie comparat față de urgența unei proceduri de diagnosticare. Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2x timpul de înjumătățire plasmatică de la ultima administrare de rivaroxaban, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 ore la pacienții vârstnici (a se vedea pct. 5.2 al RCP). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

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

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau al scoaterii cateterului neuraxial la copii în timpul tratamentului cu rivaroxaban. În astfel de cazuri, se întrerupe administrarea de rivaroxaban și se va lua în considerare administrarea parenterală a unui anticoagulant cu acțiune scurtă.

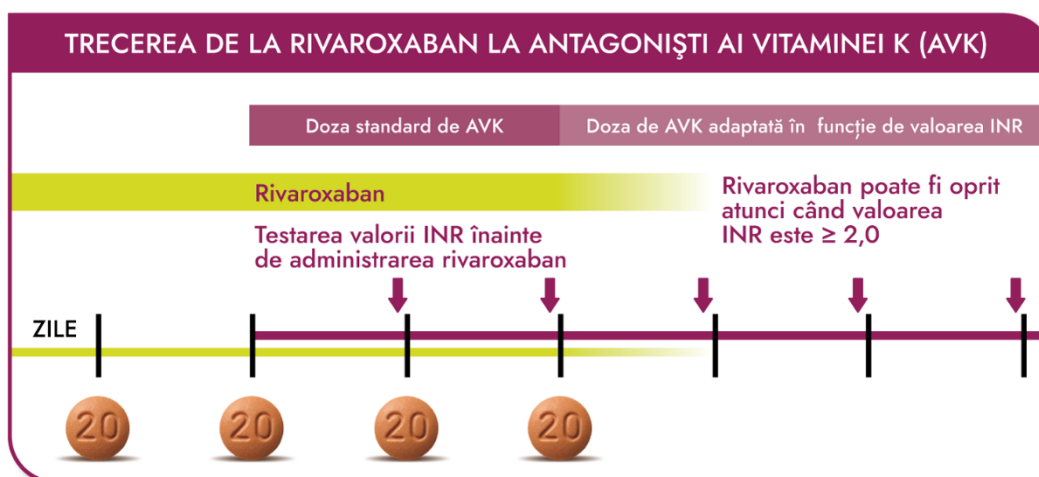
2.3.2. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban



•Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la copii și adolescenți: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea INR este $\leq 2,5$.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică.

2.3.3. Trecerea de la rivaroxaban la antagoniști ai vitaminei K (AVK)



*Consultați recomandările de doze pentru doza zilnică necesară.

Pe parcursul conversiei terapiei este important să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate, reducând în același timp riscul de sângerare.

Adulți și copii

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban, și, prin urmare, nu trebuie utilizată. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban (dacă se efectuează mai devreme, rivaroxabanul va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore după întreruperea tratamentului cu rivaroxaban, valorile INR reflectă în mod fiabil dozarea AVK.

Copii

Copiii care trec de la terapia cu rivaroxaban la utilizarea de AVK trebuie să continue administrarea de rivaroxaban timp de 48 de ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă, trebuie efectuată testarea valorii INR înainte de administrarea următoarei doze programate de rivaroxaban. Se recomandă continuarea administrării concomitente de rivaroxaban și AVK până când INR este $\geq 2,0$.

2.3.4. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

- La pacienții cărora li se administrează parenteral un anticoagulant (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos): se începe administrarea rivaroxaban la momentul întreruperii administrării continue a anticoagulantului pe cale parenterală
- La pacienții cărora li se administrează parenteral un anticoagulant într-o schema cu doze fixe (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică): se întrerupe administrarea parenterală a anticoagulantului și se începe administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului următoarei administrări programate de anticoagulant pe cale parenterală

2.3.5. Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

Se întrerupe tratamentul cu rivaroxaban și se administrează prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

2.4. CONTRAINDICAȚII

Ca toate anticoagulantele, rivaroxabanul poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, rivaroxabanul este contraindicat la adulții și copiii cu:

- hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic
- leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau al măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (a se vedea pct. 4.2 din RCP) sau când heparina nefracționată este administrată în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (a se vedea pct. 4.5 din RCP).
- afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C (a se vedea pct. 5.2 din RCP). La copii, rivaroxabanul este contraindicat pe baza datelor obținute la adulți, deoarece nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

Rivaroxaban este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratament.

2.4.1. Grupe speciale de pacienți

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și

simptome de complicații hemoragice. Deciziile privind tratamentul la acești pacienți trebuie luate după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare:

- **Pacienți cu insuficiență renală:**

- Pentru adulți, consultați secțiunea „Recomandări privind dozele” pentru pacienții cu insuficiență renală.
- La copiii cu vârsta de ≥ 1 an și la adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/min/1,73 m²): nu este necesară ajustarea dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la copii și adolescenți
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m²): rivaroxaban nu este recomandat deoarece nu sunt disponibile date clinice (a se vedea pct. 4.4 din RCP).
- Rivaroxaban nu este recomandat la copiii cu vârsta < 1 an cu valori ale creatininei serice peste percentila 97,5, deoarece nu sunt disponibile date clinice.

- **Pacienți care primesc tratament sistemic concomitent cu alte medicamente:**

- Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc tratament cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- Studiile de interacțiune au fost efectuate doar la adulți. Amploarea interacțiunilor la copii și adolescenți nu este cunoscută. Avertismentele de mai sus trebuie luate în considerare și pentru copii și adolescenți.

- **Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:**

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

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

- **Pacienți cu proteze valvulare:** Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină

faptul că oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.

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

2.5. SUPRADOZAJ

În cazul utilizării de doze supratereapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii, datorită absorbției limitate la adulți; totuși, nu sunt disponibile date privind dozele supratereapeutice la copii. La copii, s-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze crescătoare (exprimate în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru doze mai mari, chiar și atunci când sunt administrate împreună cu alimente. Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa). **Utilizarea acestuia la copii nu este stabilită.** În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

2.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Metodele de control ale sângerării trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei și pot include:

- Tratament simptomatic, precum compresia mecanică), hemostaza chirurgicală
tratamentul de susținere hemodinamică, transfuzia de sânge sau componente sanguine.
- În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii FXa (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență

clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții adulți și copii și adolescenți cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

2.7. TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxabanul nu necesită monitorizare de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, măsurarea concentrațiilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență.

Testele anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban pentru măsurarea nivelurilor de rivaroxaban sunt disponibile comercial. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi evaluat și pe baza timpului de protrombină (PT) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare au valori crescute: PT, timpul de tromboplastină parțială activată (aPPT) și PT calculat (INR). Deoarece INR-ul a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra PT, nu este adecvată utilizarea acestuia pentru măsurarea activității rivaroxabanului. Deciziile privind dozele sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, așa cum este descris mai sus.

3. ADULȚI: PREVENIREA TROMBOEMBOLIEI VENOASE (TEV) LA PACIENȚII ADULȚI CARE SUNT SUPUȘI UNEI INTERVENȚII CHIRURGICALE DE ELECȚIE PENTRU PROTEZAREA ȘOLDULUI SAU GENUNCHIULUI.

3.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE

Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrată pe cale orală, o dată pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 6 – 10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza să fie restabilită.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL

Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi



A se administra cu sau fără alimente

Pacienți cu insuficiență renală:

Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (a se vedea pct 4.2 și 5.2 din RCP).

Pentru prevenirea TEV, la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de protezare a șoldului sau a genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml / min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml / min) (a se vedea pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30–49 ml/min) care utilizează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban, rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție.

Durata terapiei:

Durata tratamentului depinde de riscul tromboembolic venos al fiecărui pacient, care este determinat de tipul intervenției ortopedice.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni.
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

Omiterea unei doze:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat rivaroxaban și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obișnuit. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

3.2. ADMINISTRAREA ORALĂ

Rivaroxaban 10 mg poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

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

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice (a se vedea pct. 5.2 și 6.6 din RCP) după confirmarea plasării corecte a sondei în stomac. Comprimatul zdrobit trebuie dizolvat într-o cantitate mică de apă prin sonda gastrică, după care sonda trebuie clătită cu apă.

3.3. Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 10 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului.

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

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

3.3.1. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale à demeure
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată

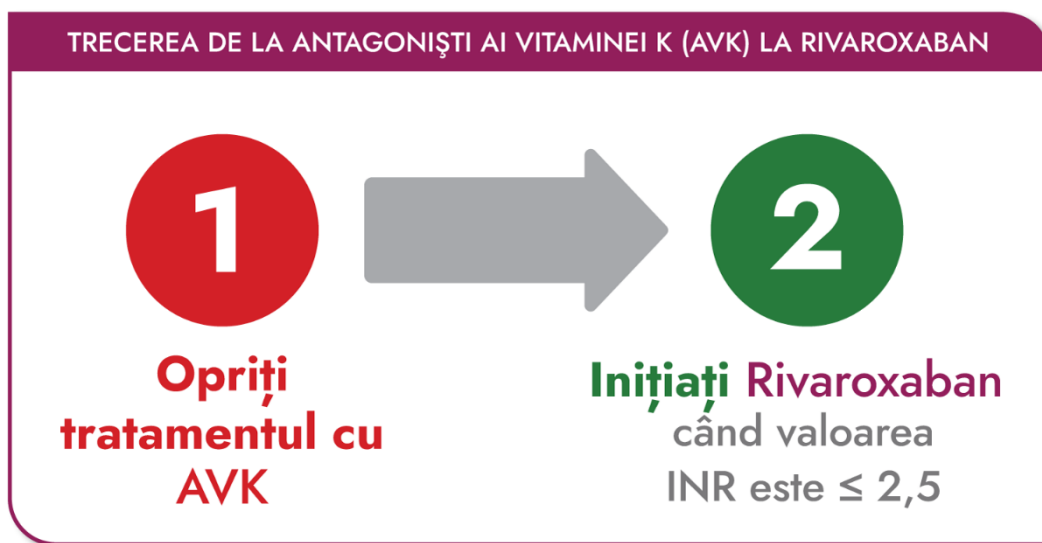
Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

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

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2x timpul de înjumătățire plasmatică de la ultima administrare de rivaroxaban, de exemplu cel puțin 18 ore la pacienții adulți (a se vedea pct. 5.2 al RCP). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

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

3.3.2. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban



•Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea INR este $\leq 2,5$.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică.

3.3.3. Trecerea de la rivaroxaban la antagoniști ai vitaminei K (AVK)



* Consultați recomandările de doze pentru doza zilnică necesară.

Pe parcursul conversiei terapiei este important să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate, reducând în același timp riscul de sângerare.

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban, și, prin urmare, nu trebuie utilizată. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban (dacă se efectuează mai devreme, rivaroxabanul va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore după întreruperea tratamentului cu rivaroxaban, valorile INR reflectă în mod fiabil dozarea AVK.

3.3.4. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

- La pacienții cărora li se administrează parenteral continuu un anticoagulant (de exemplu heparină nefracționată administrată intravenos): se începe administrarea rivaroxaban la momentul întreruperii administrării continue a anticoagulantului pe cale parenterală
- La pacienții cărora li se administrează parenteral un anticoagulant în schemă fixă de doze (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică): se întrerupe administrarea parenterală a anticoagulantului și se începe administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului următoarei administrări programate de anticoagulant pe cale parenterală

3.3.5. Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

Se întrerupe tratamentul cu rivaroxaban și se administrează prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

3.4. CONTRAINDICAȚII

Ca toate anticoagulantele, rivaroxabanul poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu:

- hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic
- leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerăția gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală,

hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore

- tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (a se vedea pct. 4.2 din RCP) sau când heparina nefracționată este administrată în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (a se vedea pct. 4.5 din RCP).
- afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C (a se vedea pct. 5.2 din RCP).

Rivaroxaban este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratament.

3.4.1. Grupe speciale de pacienți

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice și anemie. La pacienții care primesc rivaroxaban pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție pentru protezarea șoldului sau a genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei. Deciziile privind tratamentul la acești pacienți trebuie luate după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare:

- **Pacienți cu insuficiență renală:** consultați secțiunea „Recomandări privind dozele” pentru pacienții cu insuficiență renală.
- **Pacienți care primesc tratament sistemic concomitent cu alte medicamente:**
 - Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc tratament cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir).

- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- **Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:**
Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
 - sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
 - hipertensiune arterială severă necontrolată
 - alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastro-intestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
 - retinopatie vasculară
 - bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară
- **Pacienți cu proteze valvulare:** Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.
- **Pacienți cu cancer:** Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată.

3.5. SUPRADOZAJ

În cazul utilizării de doze supratereapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii, datorită absorbției limitate. Poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

3.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Metodele de control ale sângerării trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei și pot include:

- Tratament simptomatic, , precum compresia mecanică, hemostaza chirurgicală, substituția de lichide sau tratamentul de susținere hemodinamică, transfuzia de sânge sau componente sanguine .
- În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii FXa (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții adulți și copii și adolescenți cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

3.7. TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxabanul nu necesită monitorizare de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, măsurarea concentrațiilor de rivaroxaban poate fi utilă în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență

Testele anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban pentru măsurarea nivelurilor de rivaroxaban sunt disponibile comercial. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi evaluat și pe baza timpului de protrombină (PT) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare au valori crescute: PT, timpul de tromboplastină parțială activată (aPPT) și PT calculat (INR). Deoarece INR-ul a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra PT, nu este adecvată utilizarea acestuia pentru măsurarea activității rivaroxabanului. Deciziile privind dozarea sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, așa cum este descris mai sus.

4. ADULȚI: UTILIZARE ÎN BOALA ARTERIALĂ CORONARIANĂ (BAC) ȘI BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ SIMPTOMATICĂ (BAP)

Indicații terapeutice:

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală coronariană (BC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice.

4.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE

Pacienții care iau rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să ia și o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS).

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL*

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi*



A se administra cu sau fără alimente

* Consultați recomandările de doze pentru doza zilnică necesară.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți după o procedură de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, inclusiv proceduri hibride) din cauza bolii arteriale periferice simptomatice, până când nu se obține hemostaza (a se vedea și pct. 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului).

Pacienți cu insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr], 50–80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (ClCr, 30–49 ml/min). Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr, 15–29 ml/min) și nu este recomandat la pacienții cu ClCr <15 ml/min.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr, 30–49 ml/min) care utilizează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban, rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție.

Durata terapiei:

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte, pe baza evaluărilor regulate și trebuie luat în considerare riscul de evenimente trombotice față de riscurile de sângerare.

Omiterea unei doze:

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

4.2. ADMINISTRAREA ORALĂ

Rivaroxaban 2,5 mg este destinat administrării orale. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice după confirmarea plasării corecte a sondei în stomac. Comprimatul zdrobit trebuie dizolvat într-o cantitate mică de apă prin sonda gastrică, după care sonda trebuie clătită cu apă.

4.3. Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, administrarea de rivaroxaban 2,5 mg trebuie întreruptă cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

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

4.3.1. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de:

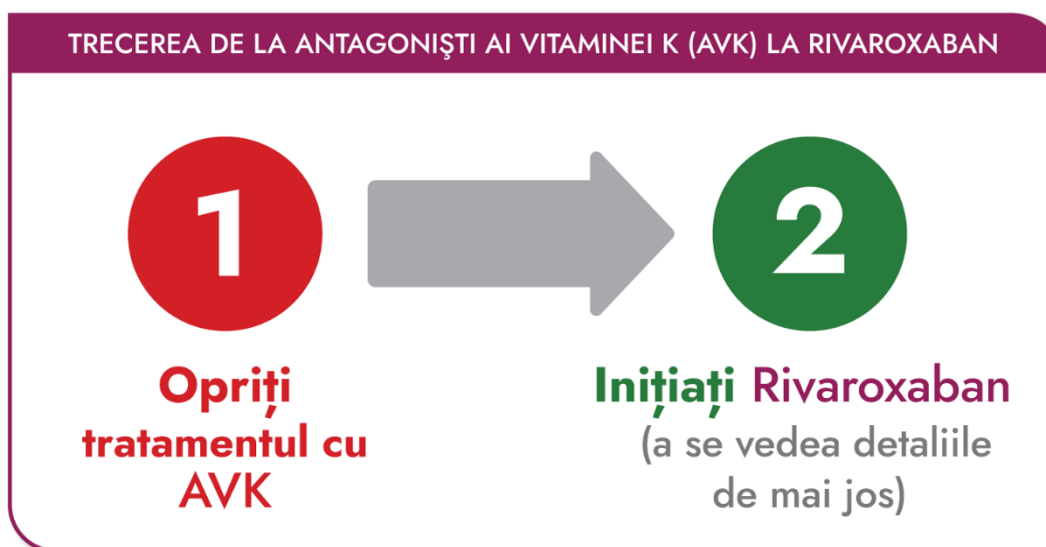
- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale à demeure
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza

- puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

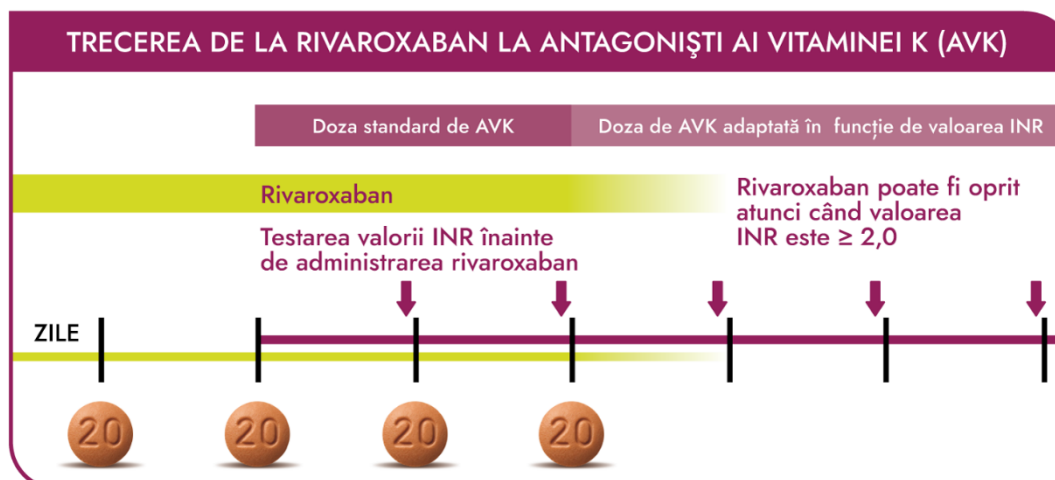
Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea rivaroxaban 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (a se vedea pct. 5.2 din RCP). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

4.3.2. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban



Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică.

4.3.3. Trecerea de la rivaroxaban la antagoniști ai vitaminei K (AVK)



* Consultați recomandările privind dozele pentru doza zilnică necesară.

Pe parcursul conversiei terapiei este important să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate, reducând în același timp riscul de sângerare.

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban, și, prin urmare, nu trebuie utilizată. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban (dacă se efectuează mai devreme, rivaroxabanul va interfera cu rezultatul INR). La întreruperea administrării rivaroxaban, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze.

4.3.4. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

- Pacienții care primesc medicamente parenterale administrate continuu, cum ar fi heparina nefracționată intravenoasă (HNF): administrarea de rivaroxaban trebuie inițiată în momentul întreruperii tratamentului.
- La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, într-o schemă cu doze fixe (de exemplu, heparine cu greutate moleculară mică), întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea rivaroxaban cu 0

până la 2 ore înainte momentul în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală este programată.

4.3.5. Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

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

4.4. CONTRAINDICAȚII

Ca toate anticoagulantele, rivaroxabanul poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu:

- hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic
- leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerăția gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial
- afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C
- Pentru tratamentul concomitent al SCA la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), care primesc terapie antiplachetară Tratamentul concomitent al BAC/BAP cu rivaroxaban 2,5 mg și AAS este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în ultima lună. Tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg trebuie evitat la pacienții cu accident vascular cerebral anterior sau AIT care primesc terapie antiplachetară duală.

Rivaroxaban este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratament

4.4.1. Grupe speciale de pacienți

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice. Deciziile privind tratamentul la acești pacienți trebuie luate după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

- **Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar:** La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau al procedurii și de schema de tratament antiplachetar.
- **Pacienți cu insuficiență renală:** consultați secțiunea „Recomandări privind dozele” pentru pacienții cu insuficiență renală.
- **Pacienți care primesc tratament sistemic concomitent cu alte medicamente:**
 - Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc tratament cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir).
 - Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
 - Pacienții tratați pentru boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu rivaroxaban și agenți antiplachetari primesc tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.
- **Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:** Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
 - sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
 - hipertensiune arterială severă necontrolată
 - alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
 - retinopatie vasculară

- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară bleeding
- **Pacienți cu proteze valvulare:** Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxaban oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.
- **Pacienți cu cancer:** Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată.

- **Rivaroxaban trebuie administrat cu prudență la pacienții cu BAC/BAP la care se asociază și AAS:**
 - cu vârsta ≥ 75 ani. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat
 - cu greutate corporală mai mică (< 60 kg)
 - pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că acești pacienți pot avea mai puține beneficii la tratamentul cu rivaroxaban (pentru clarificări suplimentare a se vedea secțiunea 5.1 din RCP).
- **Alte avertismente și precauții la pacienții cu BAC/BAP:** La pacienții cu BAC/BAP care au risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS. La pacienții care au fost supuși unei proceduri de revascularizare recentă a membrului inferior din cauza BAP simptomatică, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu un agent antiplachetar (AAS), singur sau în asociere cu clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, terapia antiplachetară duală cu clopidogrel trebuie să fie pe termen scurt; terapia antiplachetară duală pe termen lung trebuie evitată. Pacienților care au fost supuși unei proceduri recente de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, inclusiv proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice li s-a permis să primească suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni (a se vedea pct. 5.1 din RCP). Tratamentul în combinație cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugrel și ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

4.5. SUPRADOZAJ

În cazul utilizării de doze supratrapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii, datorită absorbției limitate. Poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

4.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Metodele de control ale sângerării trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei și pot include:

- Tratament simptomatic, , precum compresia mecanică, hemostaza chirurgicală substituția de lichide sau tratamentul de susținere hemodinamică, transfuzia de sânge sau derivate sanguine
- În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii FXa (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții adulți și copii și adolescenți cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

4.7. TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxabanul 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 poate ajuta la luarea deciziilor clinice, de exemplu, în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență.

Testele anti-FXa cu calibratori specifici pentru rivaroxaban pentru măsurarea nivelurilor de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi evaluat și pe baza timpului de protrombină (PT) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare au valori crescute: PT, timpul de tromboplastină parțială activată (aPPT) și PT calculat (INR). Deoarece INR-ul a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra PT, nu este adecvată utilizarea acestuia pentru măsurarea activității rivaroxabanului. Deciziile privind dozele sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, așa cum este descris mai sus.

5. ADULȚI: UTILIZARE ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ A SINDROMULUI CORONARIAN ACUT (SCA)

Indicații terapeutice:

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.

5.1. RECOMANDĂRI PRIVIND DOZELE

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL*

Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi*



A se administra cu sau fără alimente

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

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

Doza recomandată de rivaroxaban este de 2,5 mg de două ori pe zi, inițiată cât mai curând posibil după stabilizarea unui eveniment de SCA (incluzând procedurile de revascularizare); cel mai devreme după 24 ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui în mod normal să fie întrerupt.

Pacienți cu insuficiență renală:

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

insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut).

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

Durata terapiei:

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte, pe baza evaluărilor regulate și trebuie luat în considerare riscul de evenimente trombotice față de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 luni este limitată.

Omiterea unei doze:

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

5.2. ADMINISTRAREA ORALĂ

Rivaroxaban 2,5 mg este destinat administrării orale. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul de rivaroxaban poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice după confirmarea plasării corecte a sondei în stomac. Comprimatul zdrobit trebuie dizolvat într-o cantitate mică de apă prin sonda gastrică, după care sonda trebuie clătită cu apă.

5.3. Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, administrarea de rivaroxaban 2,5 mg trebuie întreruptă cu cel puțin 12 de ore înainte de intervenție, dacă este posibil precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.

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

5.3.1. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie prelungită sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale à demeure
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

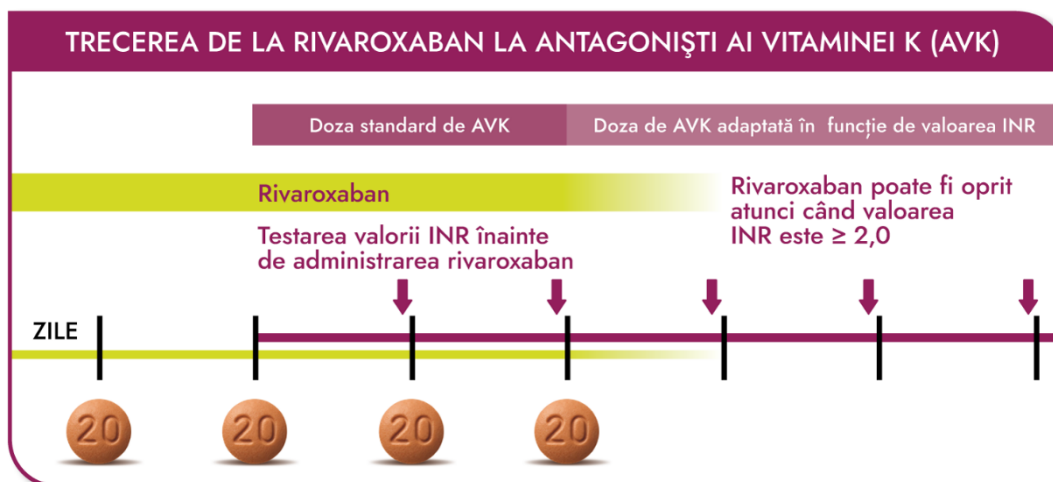
Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea rivaroxaban 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (a se vedea pct. 5.2 din RCP). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

5.3.2. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban



Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a rivaroxaban și, prin urmare, nu trebuie utilizată. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică.

5.3.3. Trecerea de la rivaroxaban la antagoniști ai vitaminei K (AVK)



* Consultați recomandările privind dozele pentru doza zilnică necesară.

Pe parcursul conversiei terapiei este important să se asigure existența unei activități anticoagulante adecvate, reducând în același timp riscul de sângerare.

La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În timpul primelor două zile ale perioadei în

care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activității anticoagulante a rivaroxaban, și, prin urmare, nu trebuie utilizată. În perioada în care pacienților li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban (dacă se efectuează mai devreme, rivaroxabanul va interfera cu rezultatul INR). La întreruperea administrării rivaroxaban, testarea valorii INR se poate efectua după cel puțin 24 ore de la administrarea ultimei doze.

5.3.4. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

- La pacienții care primesc medicamente parenterale administrate continuu, cum ar fi heparina nefracționată intravenoasă: administrarea de rivaroxaban trebuie inițiată în momentul întreruperii tratamentului.
- Pacienții care primesc medicamente parenterale cu o schemă de doze fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): administrarea medicamentului parenteral trebuie întreruptă, și se începe administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului următoarei administrări programate de anticoagulant pe cale parenterală

5.3.5. Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

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

5.4. CONTRAINDICAȚII

Ca toate anticoagulantele, rivaroxabanul poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu:

- hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic
- leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerăția gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- tratament concomitent cu orice alte anticoagulante de exemplu, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparina, etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat,

apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial

- afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C SCA care au suferit anterior un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT) și primesc terapie antiplachetară.

Rivaroxaban este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratament

5.4.1. Grupe speciale de pacienți

Riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizate cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice. Deciziile privind tratamentul la acești pacienți trebuie luate după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a presiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

- **Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar:** La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.
- **Pacienți cu insuficiență renală:** consultați secțiunea „Recomandări privind dozele” pentru pacienții cu insuficiență renală
- **Pacienți care primesc tratament sistemic concomitent cu alte medicamente:**
 - Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir)
 - Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic, inhibitori ai

- agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- După sindromul coronarian acut (SCA), pacienții tratați cu rivaroxaban și agenți antiplachetari trebuie să primească tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare
 - Interacțiunea cu claritromicină, eritromicină sau fluconazol este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală a se vedea pct. 4.4 din RCP).
- **Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:** Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
 - sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
 - hipertensiune arterială severă necontrolată
 - alte afecțiuni gastro-intestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
 - retinopatie vasculară
 - bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară
 - **Pacienți cu proteze valvulare:** Siguranța și eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxaban oferă o acțiune anticoagulantă adecvată la această populație de pacienți. Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la acești pacienți.
 - **Pacienți cu cancer:** Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.
- La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată.
- **Alte atenționări și precauții la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA):** La pacienții cu SCA recent, eficacitatea și siguranța rivaroxabanului 2,5 mg administrat de două ori pe zi au fost investigate în combinație cu agenții antiplachetari (AAS înșingur sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină).

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

- **Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu SCA:** La pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) recent, eficacitatea și siguranța rivaroxabanului 2,5 mg administrat de două ori pe zi au fost investigate în combinație cu agenții antiplachetari AAS singur sau cu AAS plus clopidogrel/ticlopidină. Tratamentul concomitent cu alte medicamente antiplachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat. Rivaroxaban, administrat cu AAS singur sau cu AAS plus clopidogrel/ticlopidină, trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA și BAC/BAP:
 - cu vârsta ≥ 75 ani, Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
 - cu greutate corporală mai mică (< 60 kg).

5.5. *Tratamentul concomitent al sindromului coronarian acut (SCA) cu rivaroxaban și terapie antiplachetară este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente. SUPRADOZAJ*

În cazul utilizării de doze supratherapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbției limitate. În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

5.6. *ABORDAREA TERAPEUTICĂ A SÂNGERĂRII*

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei:

- tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide sau tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge sau trombocite
- În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la adulții și copiii cărora li se

administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

5.7. TESTAREA COAGULĂRII

Rivaroxaban 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 poate ajuta la luarea deciziilor clinice, de exemplu, în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență. Testele anti-FXa cu calibratori cantitativi specifici pentru măsurarea nivelurilor de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial.. Dacă este indicat clinic, statusul hemostatic poate fi evaluat și pe baza timpului de protrombină (PT) utilizând Neoplastin, așa cum este descris în RCP. Următoarele teste de coagulare au valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) și PT calculat (INR). Întrucât INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice (AVK), nu este adecvată utilizarea INR pentru măsurarea activității rivaroxabanului. Deciziile privind dozajul sau tratamentul nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, așa cum este descris mai sus.

6. TABEL REZUMATIV AL DOZELOR

Vă rugăm să consultați Rezumatul Produsului (RCP) pentru informații complete despre medicament.

INDICAȚII ¹	DOZE ¹	GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI ¹
Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară^a	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi Pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) ^b : rivaroxaban 15 mg o dată pe zi	Pacienți la care s-a efectuat o ICP (intervenție coronariană percutanată) cu implantare de stent (timp de maxim 12 luni): - Rivaroxaban 15 mg o dată pe zi în plus față de un inhibitor P2Y₁₂ (ex. clopidogrel) - Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi în plus față de un inhibitor P2Y₁₂ (ex. clopidogrel) la pacienți cu insuficiență renală moderată [clearance-ul

		creatininei 30-49 ml/min ^b)
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) ^c , și prevenirea recurenței TVP și EP la adulți	ADULȚI: Tratamentul și prevenirea recurenței: Ziua 1-21: rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi Prevenirea recurenței: Începând cu ziua 22: rivaroxaban 20 mg o dată pe zi <i>Pacienți cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei 15 - 49 ml/minut^b): rivaroxaban 15 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat depășește riscul recurenței TVP și EP</i> Prevenția prelungită a TVP și EP recurente: După cel puțin 6 luni de tratament: rivaroxaban 10 mg o dată pe zi	Prevenția prelungită a TVP și EP recurente la pacienții cu risc crescut: rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cel puțin 6 luni de tratament, cum ar fi la cei cu: • comorbidități complicate • care au dezvoltat TVP sau EP recurentă în timpul profilaxiei extinse cu rivaroxaban 10 mg
	COPII – DOZELE SE BAZEAZĂ PE GREUTATEA CORPORALĂ: Nu se recomandă utilizarea rivaroxabanului la copiii cu vârsta sub 6 luni care: • au avut la naștere <37 de săptămâni de gestație sau • au o greutate corporală mai mică de 2,6 kg sau • au fost hrăniți pe cale orală mai puțin de 10 zile. Doza de rivaroxaban nu poate fi determinată în mod fiabil la acești copii și nu a fost studiată.	

	Tratamentul cu rivaroxaban la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutatea de cel puțin 30 kg trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial cu administrare parenterală. Doza pentru copii și adolescenți este calculată în funcție de greutatea corporală. Greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza trebuie revizuită în mod regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor greutății corporale. Rivaroxaban 15 mg and 20 mg comprimate filmate pot fi utilizate pentru a obține doza adecvată în funcție de greutate. La copii cu greutate corporală între 30 - 50 kg: se recomandă o doză zilnică de 15 mg rivaroxaban La copii cu greutate corporală peste 50 kg: se recomandă o doză zilnică de 20 mg rivaroxaban	
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru protezarea șoldului sau genunchiului	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi: • intervenție chirurgicală majoră la nivelul șoldului - durata tratamentului să fie de 5 săptămâni. • intervenție chirurgicală majoră la nivelul genunchiului - durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.	
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală	Rivaroxaban 2.5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 75-100 mg/zi	

arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.		
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci	Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în combinație cu terapie antiplachetară standard (doză zilnică de 75 - 100 mg AAS sau o doză zilnică de 75 - 100 mg AAS, pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină)	
Rivaroxaban 15 mg and 20 mg trebuie administrate în timpul mesei¹ La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul care conține rivaroxaban poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu piure de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor zdrobite de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente. ^acu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente. ^btrebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) și la pacienții cu insuficiență renală la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban. ^cnu este recomandat ca și alternativă la heparina nefracționată în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară. Referință: 1. Runaplex® (rivaroxaban). Rezumatul caracteristicilor produsului, aprobat de Comisia Europeană în Ianuarie 2024.		

7. NOTE

[illegible]

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca nr.169A, Cladirea A, etaj 1, Sector 1, Bucuresti, Romania,

Telefon: 021 310 44 30; Fax: 021 310 40 29

E-mail: mi.romania@sandoz.com; www.sandoz.com;

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Runaplast (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), 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

E-mail: adr@anm.ro

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

Website: 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:

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca nr.169A, Cladirea A, etaj 1, Sector 1, Bucuresti, Romania,

Telefon: 021 310 44 30; Fax: 021 310 40 29

Farmacovigilență: adverse.event.romania@sandoz.com.