

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban G.L. Pharma 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 26,46 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare roz, biconvexe, rotunde (cu diametru de 6 mm), imprimate cu „10” pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

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 restabilă.

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.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban G.L. Pharma și apoi să continue în ziua următoare, administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obișnuit.

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

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP.

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocate de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocate fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocate sau TVP sau EP recurente în antecedente.

Atunci când este indicată prevenirea extinsă a TVP și a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau cei care au dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban G.L. Pharma 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Rivaroxaban G.L. Pharma 20 mg o dată pe zi.

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

	Perioada de timp	Schema de dozare	Doza zilnică totală
Tratamentul și prevenirea recurenței TVP și a EP	Ziua 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenței TVP și a EP	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 20 mg

Pentru a sprijini trecerea de la administrarea dozei de 15 mg la 20 mg după ziua 21 pentru tratamentul TVP / EP, sunt disponibile alte medicamente care conțin rivaroxaban sub forma unui pachet pentru inițierea terapiei pentru primele 4 săptămâni.

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

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

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

Pentru pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea INR este ≤ 2.5 .

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

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

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

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

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban

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

Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral

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

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

- Pentru prevenirea TVP la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP, nu este necesară ajustarea dozei din doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut): pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea pentru utilizarea a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost studiată în acest cadru clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Dacă doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Greutate corporală

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

Diferențe legate de sex

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date, prin urmare, Rivaroxaban G.L. Pharma nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Rivaroxaban G.L. Pharma se administrează pe cale orală.

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

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

Comprimatul Rivaroxaban G.L. Pharma zdrobit poate fi administrat prin tuburi gastrice după ce este confirmată poziționarea gastrică corectă a tubului înaintea administrării. Comprimatul zdrobit trebuie administrat amestecat într-o cantitate mică de apă, prin tubul gastric, după care trebuie administrată apă în continuare (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

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

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

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

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

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

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Risc hemoragic

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

În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângeri la nivelul mucoaselor (de exemplu: epistaxis, sângeri gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li se administrează rivaroxaban pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție pentru substituția 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 tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creșterea riscului de sângerare. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban G.L. Pharma la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban G.L. Pharma 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 G.L. Pharma (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

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

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

Alți factori de risc hemoragic

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

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

Pacienți cu proteze valvulare

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), inclusiv rivaroxaban, nu sunt recomandate pentru pacienții cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții care sunt pozitivi pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I, tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu incidențe crescute de recurență a evenimentelor trombotice comparativ cu terapia cu un antagonist al vitaminei K.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

În studiile clinice intervenționale, eficacitatea și siguranța administrării rivaroxaban nu au fost studiate la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru fracturi de șold.

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

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

Puncție sau anestezie spinală sau epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezie spinală sau epidurală) sau a puncției spinale sau epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut și prin utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale á demeure sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în cazul puncțiilor epidurale sau spinale, traumatice sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent în vederea identificării semnelor și simptomelor de tulburări neurologice (de exemplu: senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrului inferior, disfuncții la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare beneficiul potențial în raport cu riscul, la pacienții care primesc tratament anticoagulant sau la pacienții care vor primi tratament anticoagulant în vederea profilaxiei trombotice.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2).

Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare a

rivaroxaban. Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.

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

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale, altele decât intervențiile chirurgicale de elecție pentru substituția soldului sau a genunchiului

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban G.L. Pharma 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 G.L. Pharma trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

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

Reacții dermatologice

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

Informații cu privire la excipienți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori /1,6 ori a C_{max} medie a rivaroxaban, cu o creștere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea Rivaroxaban G.L. Pharma nu este recomandată la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt: ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu dronedarona, din cauza datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă.

Anticoagulante

După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) și rivaroxaban (10 mg în doză unică), s-a observat un efect suplimentar asupra activității anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influențat farmacocinetica rivaroxaban.

Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 și 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare

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

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

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

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

ISRS/IRSN

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

Warfarină

Trecerea pacienților de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele

asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.

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

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

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

Inductori ai CYP3A4

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

Alte tratamente concomitente

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

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

Parametrii de laborator

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Rivaroxaban are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse, cum sunt: sincopa (frecvența: mai puțin frecvente) și amețelile (frecvența: frecvente) (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii de fază III, care au inclus 53.103 pacienți cărora li s-a administrat rivaroxaban (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Numărul de pacienți studiați, doza zilnică maximă și durata maximă a tratamentului în studiile de fază III

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică maximă	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1 - 21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un sindrom coronarian acut (SCA)	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu BAC / BAP	18.244	5 mg co-administrat cu AAS sau 10 mg singur	47 luni

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2).

Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8 %).

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

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți

șoldului sau a genunchiului		
Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**

* Pentru toate studiile efectuate cu rivaroxaban se colectează, raportează și evaluează toate evenimentele hemoragice.

** În studiul COMPASS există o incidență redusă a anemiei, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă pentru colectarea evenimentelor adverse.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacțiile adverse raportate la utilizarea Rivaroxaban G.L. Pharma, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

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

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

foarte rare ($< 1/10000$)

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

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții din studiile de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață*

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) ^A , Trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacție alergică, dermatită alergică, Angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
Tulburări ale sistemului nervos				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
Tulburări oculare				
Hemoragie				

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foare rare	Cu frecvență necunoscută
oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie				
Tulburări gastrointestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			
Tulburări hepatobiliare				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, Creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline ^A , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT ^A	Icter, Creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		Sindrom Stevens-Johnson / necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foare rare	Cu frecvență necunoscută
Durere la nivelul extremităților ^A	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie ^B), insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scădere a tonusului și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	Creștere a LDH-ului ^A , creștere a valorilor lipazei ^A , creștere a valorilor amilazei ^A			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii ^A		Pseudoanevrism vascular ^C		

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

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

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

* S-a aplicat o abordare selectivă prespecificată pentru colectarea evenimentelor adverse. Având în vedere că incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu s-au identificat reacții adverse noi, în acest tabel datele studiului COMPASS nu au fost incluse pentru calcularea frecvenței.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului farmacologic de acțiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 “Controlul sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu

AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu: epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu: cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4. “Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei, cum sunt: angina pectorală sau durerea precordială. În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum sunt: sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 600 mg, fără complicații hemoragice sau alte reacții adverse. 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 plasmatiche medii datorită absorbției limitate.

Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa). În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

Abordarea terapeutică a sângerării

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

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

hemoragii majore trebuie luat în considerare un consult din partea unui medic specialist în coagulare (vezi pct. 5.1).

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

Mecanism de acțiune

Rivaroxaban este un inhibitor direct, cu selectivitate crescută, al factorului Xa, cu biodisponibilitate după administrare orală. Inhibarea factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei coagulării sângelui, inhibând atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxaban nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efectele acestuia asupra trombocitelor.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienții supuși unor intervenții ortopedice majore, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valorile bazale înaintea intervenției chirurgicale 12 – 15 s).

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

Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și testul heparinei (HepTest) sunt, de asemenea, prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului

Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxaban în prevenirea TEV, și anume tromboză venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolie pulmonară (EP), la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare. Peste 9.500 pacienți (7.050 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2.531 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluați în studiile clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, din programul RECORD.

Tratamentul cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi, administrat nu mai devreme de 6 ore de la intervenția chirurgicală, a fost comparat cu tratamentul cu enoxaparină în doză de 40 mg o dată pe zi, administrată după 12 ore de la intervenția chirurgicală.

În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 4), rivaroxaban a redus în mod semnificativ incidența TEV totale (orice TVP simptomatice sau depistate la flebografie, EP fără evoluție letală și decese) și TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluție letală și cazurile de deces asociate cu TEV), reprezentând criterii finale pre-definite de eficacitate primară și secundară majoră. În plus, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatice (TVP simptomatică, EP fără evoluție letală și decesul asociat cu TEV) a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat enoxaparină.

Criteriul final principal privind siguranța, hemoragia majoră, a prezentat incidențe comparabile la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban 10 mg comparativ cu enoxaparină 40 mg.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiile clinice de fază III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Populația de studiu	4.541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2.509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold			2.531 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de genunchi		
Doza și durata de tratament după intervenție	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	p	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile	p
TEV totală	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9%)	<0,001
TEV majoră	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6 %)	0,01
TEV simptomatică	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Hemoragii majore	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analiza rezultatelor globale ale studiilor clinice de fază III a coroborat datele obținute în studiile individuale privind reducerea TEV totale, TEV majore și TEV simptomatice cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi comparativ cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi.

În plus față de programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare (XAMOS) la 17.413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau al genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprolifacice farmacologice (standard de terapie) în practica medicală curentă. Evenimentul TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 8778) și 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu standardul de terapie (n = 8635; raportul riscurilor 0,63; 95% ÎI 0,43 – 0,91); populația de siguranță). Hemoragiile majore au apărut la 35 (0,4%) și 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile tratate cu rivaroxaban și cu standardul de terapie (raportul riscurilor 1,10; 95% ÎI 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor pivot, randomizate.

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban în tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și al EP acute și prevenirea recurenței TVP, EP. Au fost studiați peste 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în toate studiile, a fost de până la 21 luni.

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiați 3.449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

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

În studiul EINSTEIN PE au fost studiați 4.832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

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

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

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiați 1.197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulante au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.

Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare principal de eficacitate ($p < 0,0001$ (testul de non-inferioritate); Raport de Risc (RR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 (ÎI 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală $p = 0,027$ în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurente ($P = 0,932$ pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (ÎI 95%, 0,35 - 1,35).

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

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 sau 12 luni N = 1.711	Enoxaparină/AVK ^{b)} 3, 6 sau 12 luni N = 1.718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20	18

	(1,2%)	(1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

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

În studiul EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ($p = 0,0026$ (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 (ÎI 95% = 0,633 – 1,139), valoarea p nominală $p = 0,275$). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ($p = 0,082$ pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (ÎI 95%, 0,277 - 1,484).

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

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE

Populația de studiu	4.832 pacienți cu EP acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 sau 12 luni N = 2.419	Enoxaparină/AVK ^{b)} 3, 6 sau 12 luni N = 2.413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (vezi Tabelul 7)

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE

Populația de studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 sau 12 luni N = 4.150	Enoxaparină/AVK ^{b)} 3, 6 sau 12 luni N = 4.131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non- majoră relevantă clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) al analizei comune a raportat un RR prespecificat de 0,771 ((ÎÎ 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru p = 0,0244).

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 8) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

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

Populația de studiu	1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban ^{a)} 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	1 (<0,2%)	1 (<0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)

Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)
---------------------------------------	--------------	-------------

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 9), atât rivaroxaban 20 mg, cât și rivaroxaban 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE

Populația de studiu	3.396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție al tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	AAS 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie de tratament [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

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

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

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

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților la momentul inițial, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurente și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (ÎI 95% 0,40-1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (ÎI 95% 0,24-1,07).

Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2- glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Hemoragiile majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință conținând rivaroxaban la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul evenimentelor tromboembolice. Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând rivaroxaban la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru doza cu comprimat de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente. Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiții de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30 % - 40 %, cu excepția zilei în care se desfășoară intervenția chirurgicală și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70 %).

Absorbția rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% și 56% ale valorilor ASC și C_{max} la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subțire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate.

Expunerea este și mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subțire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal față de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbție scăzută și o expunere la rivaroxaban corelată. Biodisponibilitatea (ASC și C_{max}) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unui tub gastric, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile și pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

Distributie

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

Metabolizare și eliminare

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

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

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

Grupuri speciale de pacienți

Sex

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

Pacienți vârstnici

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

Greutate corporală diferită

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

Diferențe interetnice

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

Insuficiență renală

S-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban, în corelație cu scăderea funcției renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei < 15 - 29 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 și respectiv 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/minut.

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

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții la care se administrează o doză de 10 mg o dată pe zi de rivaroxaban pentru prevenirea TEV, media geometrică a concentrațiilor (interval de predicție 90%) la 2 – 4 ore și la aproximativ 24 ore de la administrare (reprezentând în mare concentrațiile minime și maxime în intervalul de dozare) a fost 101 (7 - 273) și respectiv 14 (4 – 51) mcg/l.

Raport farmacocinetică/farmacodinamic

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.

Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activității farmacodinamice a rivaroxaban. La șobolan, concentrațiile plasmatice crescute ale IgG și IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.

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

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Laurilsulfat de sodiu
Hipromeloză 2910
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii care conțin blistere transparente din PVC/PVDC/Al.

Mărimi de ambalaj a câte: 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau deșeuri trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13953/2021/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021