REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KARDATUXAN 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține: rivaroxaban 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 28,35 mg.
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă (cu diametrul de aproximativ 5,5 mm), marcate cu „D0” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

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

- *SCA*

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

Tratamentul trebuie evaluat regulat în mod individual pentru fiecare pacient, prin aprecierea comparativă a riscului de apariţie a evenimentelor ischemice faţă de riscurile de sângerare. Extinderea

perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experienţa privind tratamentul până la 24 luni este limitată (vezi pct. 5.1).

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

- *BAC/BAP*

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

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

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

- *SCA, BAC/BAP*

Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar
La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesară dubla terapie antiplachetară, continuarea administrării de Kardatuxan 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar. Siguranța și eficacitatea Kardatuxan 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu dubla terapie antiplachetară a fost studiată la pacienții

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

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

Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban
La trecerea pacienţilor de la tratamentul cu AVK la utilizarea rivaroxaban, valorile Raportului Internaţional Normalizat (INR) pot fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activităţii anticoagulante a rivaroxaban şi, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Există posibilitatea unei anticoagulări neadecvate pe parcursul tranziției de la tratamentul cu rivaroxaban la cel cu AVK. Pe parcursul trecerii la un medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reţinut că rivaroxaban poate contribui la creșterea valorilor INR-ului. La pacienții la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, dar înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. Odată întrerupt tratamentul cu rivaroxaban, determinarea valorii INR se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban
La pacienții cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, se va întrerupe administrarea anticoagulantului parenteral şi se va începe administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore

înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracţionată administrată intravenos).

Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral
Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ la acest grup de pacienţi. Prin urmare, Kardatuxan trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut (vezi pct. 4.4 şi 5.2).
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Kardatuxan este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, inclusiv pacienții cu ciroză hepatică Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2).

Pacienți vârstnici
Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei (vezi pct. 4.4).

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

Diferenţe legate de sex
Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

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

Mod de administrare

Kardatuxan este destinat administrării orale.
Comprimatele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

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

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

4.3 Contraindicaţii

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 prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

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

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

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

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu SCA, eficacitatea şi siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină.
La pacienții cu BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS.
La pacienți după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere doar cu medicamentul antiplachetar AAS sau AAS plus clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, dubla terapie antiplachetară cu clopidogrel trebuie să fie de scurtă durată; dubla terapie antiplachetară pe termen lung trebuie evitată (vezi pct. 5.1).
Tratamentul concomitent cu alte medicamente plachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

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

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

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, decât în cazul tratamentului cu unul sau două medicamente antiplachetare. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei evidente, dacă se consideră necesar.

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

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, determinarea concentrației de rivaroxaban printr-o analiză calibrată cantitativ de anti-factor Xa, poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență (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. Kardatuxan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei <15-29 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).
Kardatuxan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea rivaroxaban la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai glicoproteinei P (gp-P) și astfel 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 gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).
Pacienților tratați cu rivaroxaban și medicamente antiplachetare trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

Alți factori de risc hemoragic
Similar altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:
- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulcerație activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronşiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA și BAC/BAP:
- cu vârsta ≥75 ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat individual, în mod regulat.
- cu greutate corporală mai mică (<60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.

- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu rivaroxaban (vezi pct 5.1).

Pacienți cu cancer
Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit comparativ cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal 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 (vezi pct. 4.3).

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

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

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

Pacienți cu BAC/BAP
Nu s-au efectuat studii la pacienții cu BAC/BAP cu accident vascular cerebral hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în luna anterioară (vezi pct. 4.3).
Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, cu un accident vascular cerebral sau AIT în antecedente nu au fost studiați. Tratamentul cu Kardatuxan 2,5 mg trebuie evitat la acești pacienți cărora li se administrează dublă terapie antiplachetară.

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 unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune 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 informațiilor privind prescrierea furnizate de fabricant.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale
Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Kardatuxan 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenții chirurgicale elective și nu se dorește efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform indicațiilor fabricantului din informațiile privind prescrierea.
Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgență al intervenției.
Administrarea Kardatuxan trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost stabilită o hemostază adecvată, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

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

Reacții dermatologice
În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc la aceste reacții 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.

Excipienți
Kardatuxan 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 doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai CYP3A4 și ai glicoproteinei-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 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. Prin urmare, utilizarea Kardatuxan nu este recomandată la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active, care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puțin concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerat 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}. 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), un inhibitor moderat al CYP3A4 și gp-P, a determinat o creștere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu eritromicină este puțin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut.
La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a C_{max}, comparativ cu 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 C_{max}, comparativ cu 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), 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).

Datorită datelor clinice limitate existente pentru dronedaronă, administrarea concomitentă cu rivaroxaban trebuie evitată.

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, este necesară prudență în cazul tratamentului concomitent cu orice 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 naproxen 500 mg. 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, la administrarea concomitentă a rivaroxaban cu acid acetilsalicilic 500 mg.
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menținere de 75 mg) nu a prezentat interacțiunie farmacocinetică cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creștere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară, cu nivelurile de selectină-P sau de nivelul receptorilor GPIIb/IIIa.
Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

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

asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei schimbări de tratament, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi testul heparinei (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 schimbări de tratament, 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 în acest moment.
Nu s-au observat interacțiune farmacocinetică între warfarină și rivaroxaban.

Inductori ai CYP3A4
Administrarea concomitentă de rivaroxaban şi rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, a determinat scăderea cu aproximativ 50% a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban, în paralel cu scăderea efectelor farmacodinamice ale acestuia. De asemenea, utilizarea concomitentă de rivaroxaban și alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale rivaroxaban. Așadar, administrarea de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, dacă pacientul nu este monitorizat îndeaproapepentru semne și simptome de tromboză.

Alte tratamente concomitente
Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic la administrarea concomitentă a rivaroxaban 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 cum este 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 așteptărilor, datorită modului de acțiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranța și eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialei toxicități asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și dovezilor că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, Kardatuxan 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, Kardatuxan 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 şi 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 pivot de fază III (vezi Tabelul 1). Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

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

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă de tratament
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecţie pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții cu afecțiuni medicale	3997	10 mg	39 zile
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței	6790	Zilele 1-21: 30 mg Începând cu ziua 22: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg	21 luni
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	329	Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilaţie atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrate concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrate concomitent cu AAS	42 luni

* Pacienți la care s-a administrat cel puțin o doză de rivaroxaban
** Din studiul VOYAGER PAD

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

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

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6,8% dintre pacienți	5,9% dintre pacienți
Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale	12,6% dintre pacienți	2,1% dintre pacienți
Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței	23% dintre pacienți	1,6% dintre pacienți
Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard	39,5% dintre pacienți	4,6% dintre pacienți
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	28 la 100 pacienți-ani	2,5 la 100 pacienți-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacienți-ani	1,4 la 100 pacienți-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacienți-ani	0,15 la 100 pacienți-ani**
	8,38 la 100 pacienți-ani#	0,74 la 100 pacienți-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.

*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse.

\# Din studiul VOYAGER PAD.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Frecvențele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥1/10)
frecvente (≥1/100 și <1/10)
mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)
rare (≥1/10.000 și <1/1000)
foarte rare (<1/10.000)
cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piață* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți copii și adolescenți

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
Anemie (inclusiv	Trombocitoză (inclusiv creșterea			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
parametri de laborator corespunzători)	numărului de trombocite)[A], trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacții alergice, 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 oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie			Pneumonie eozinofilică	
Tulburări gastrointestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv 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 plasmatice ale	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT),		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	fosfatazei alcaline[A], creștere a valorilor plasmatice ale GGT[A]	colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Prurit (inclusiv 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				
Dureri 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 (inclusiv creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, Nefropatie legată de anticoagulante
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră[A], edem periferic, scădere a tonusului general și a energiei (inclusiv fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (inclusiv stare generală de rău)	Edem localizat[A]		
Investigații diagnostice				
	Creștere a valorilor LDH[A], creștere a valorilor lipazei[A], creștere a valorilor amilazei[A]			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
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 elecţie pentru substituția șoldului sau a genunchiului
B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței foarte frecvente la femeile cu vârsta <55 ani
C: observate mai puțin frecvent în cazul prevenției evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA (urmare a unei intervenții coronariene percutanate)
*: S-a aplicat o abordare selectivă pre-specificată pentru colectarea evenimentelor adverse în studiile de fază III selectate. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate
Datorită mecanismului farmacologic de acțiune, utilizarea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare ocultă sau evidentă din orice țesut sau organ, care poate determina o anemie posthemoragică. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) variază în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei și/sau anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării"). În studiile clinice, au fost observate sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK. 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 evidente, dacă se consideră necesar. Riscul de sângerări poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu acei pacienți cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent care 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 și șoc inexplicabil. În unele cazuri, ca și consecință a anemiei, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.
Complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante, au fost raportate pentru rivaroxaban. Prin urmare, la evaluarea stării oricărui pacient aflat sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Mr. Ștefan Sănătescu Nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi pct. "Abordarea terapeutică a sângerării"). Datorită absorbției limitate, la doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult, se așteaptă un efect de limitare, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează 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 al rivaroxaban este de aproximativ 5-13 ore (vezi pct. 5.2). Modalitatea de gestionare trebuie adaptată în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic dacă este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide și suport hemodinamic, 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 agent procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandările sunt bazate, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinat VIIa, și dozat 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 plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxabanul să se elimine prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

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

Efecte farmacodinamice
S-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa la om. Rivaroxaban influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru determinare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde,

deoarece INR este calibrat și validat numai pentru anticoagulante cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.
Într-un studiu clinic farmacologic de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecții adulți sănătoși (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP, un CCP de 3 factori (factorii II, IX și X) și un CCP de 4 factori (factorii II, VII, IX și X). CCP de 3 factori a redus valorile medii ale TP cu Neoplastin cu aproximativ 1,0 secunde în 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu CCP de factori. În contrast, CCP-factor 3 a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCP de factori (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și 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 cantitative calibrate anti-factor Xa (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică
SCA
Programul clinic al rivaroxaban a fost creat pentru a demonstra eficacitatea rixaroxaban pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la subiecții cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg oral de două ori pe zi, 5 mg oral de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi administrat concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS și o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Pacienții cu SCA și vârsta sub 55 de ani trebuiau să fie diagnosticați anterior fie cu diabet zaharat, fie cu IM. Valoarea medie a duratei tratamentului a fost de 13 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. Un procent de 93,2% dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS plus tratament cu o tienopiridină, și 6,8% AAS monoterapie. Printre pacienții cărora li s-a administrat tratament combinat antiplachetar, 98,8% au fost tratați cu clopidogrel, 0,9% au fost tratați cu ticlopidină și 0,3% au fost tratați cu prasugrel. Pacienții au primit prima doză de rivaroxaban la cel puțin 24 ore și la cel mult 7 zile (valoare medie 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare și atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.
Atât schemele terapeutice de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi cât și cele de 5 mg de două ori pe zi au fost eficace în reducerea frecvenței evenimentelor CV, în contextul unui tratament antiplachetar standard. Schema terapeutică cu doze de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea și există dovezi că doza mai mică prezintă riscuri mai scăzute de sângerare, ca urmare se recomandă tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.
Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ criteriul de evaluare primar compus din decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea decesului de cauză CV și IM și a debutat rapid, având un efect constant al tratamentului pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 4 și Figura 1). De asemenea, primul criteriu de evaluare secundar (decesul de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral) a fost redus semnificativ. O analiză retrospectivă suplimentară a arătat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidență a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimentele hemoragice majore TIMI nedeterminate de bypassul aortocoronarian (non-CABG)) au fost mai mari la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidență au fost similare între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește evenimentele hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă și intervenții chirurgicale pentru hemoragie în desfășurare.

În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele de eficacitate la pacienții la care se efectuează intervenții coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranță în acest grup de pacienți la care se efectuează ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranță generale.
Pacienții cu nivelul ridicat al biomarkerilor cardiaci (troponină sau CK-MB) și fără un accident vascular cerebral anterior/AIT reprezintă 80% din populația studiată. Rezultatele pentru aceast grup de pacienți au fost, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate și de siguranță generale.

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

Populația de studiu	**Pacienți cu sindrom coronarian acut recent[a)]**	
Doza de tratament	**Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5,114 n(%)** **Riscul relativ (RR) (IÎ 95%) valoarea-p[b)]**	**PlaceboN=5,113n(%)**
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Deces de cauză cardiovasculară	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Deces de orice cauză	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Accident vascular cerebral	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Tromboză de stent	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) modificat, cu intenția de tratament a populației (intenție de a trata întreaga populație pentru tromboza de stent)
b) comparativ cu placebo; valoarea-p de rang logaritmic
* superior din punct de vedere statistic
** nominal semnificativ

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

Populația de studiu	**Pacienți cu sindrom coronarian acut recent la care se efectuează ICP[a)]**	
Doza de tratament	**Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=3.114** **n (%)** **(RR) (IÎ 95 %) valoarea-p[b)]**	**Placebo N=3.096 n(%)**
Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Deces de cauză cardiovasculară	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Deces de orice cauză	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Accident vascular cerebral	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Tromboză de stent	47 (1,5%) 0,66 (046; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

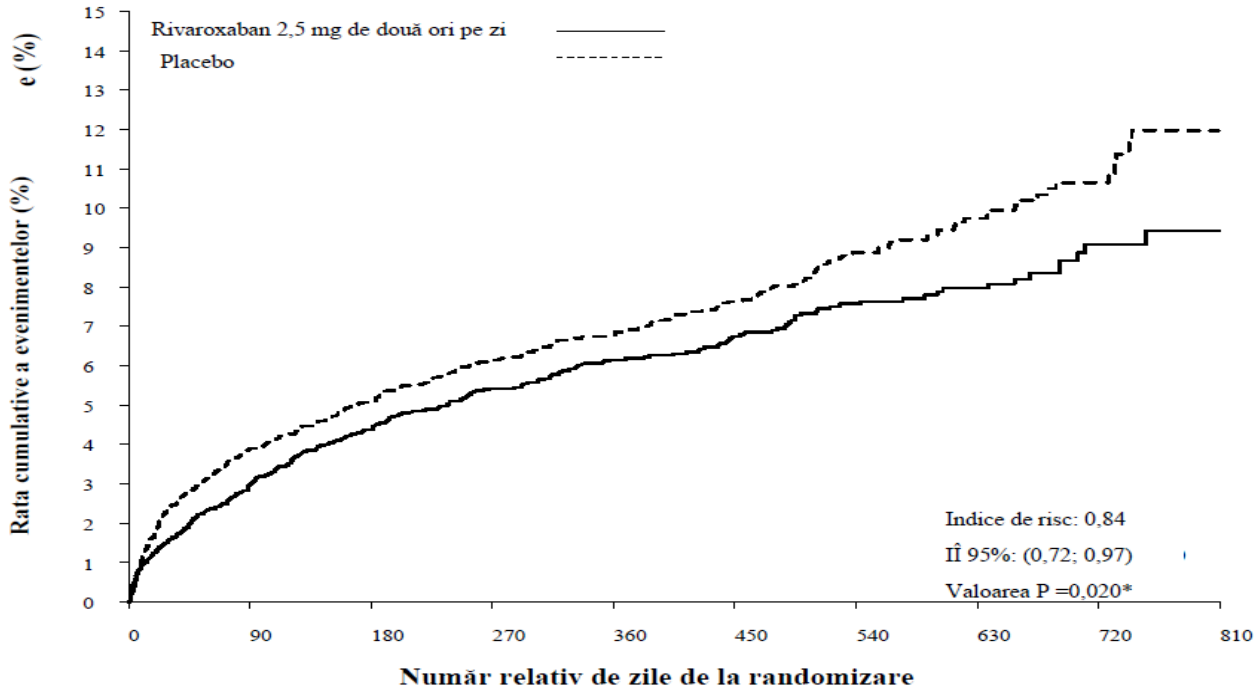
a) modificat, cu intenţia de tratament a populației (intenţie de a trata întreaga populație pentru tromboza de stent)
b) comparativ cu placebo; valoarea-p de rang logaritmic
** nominal semnificativ

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

Populația de studiu	**Pacienți cu sindrom coronarian acut[a)]**	
Doza de tratament	**Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5.115 n(%) RR (IÎ 95%) valoarea-p[b)]**	**Placebo N=5,125 n(%)**
Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Eveniment hemoragic letal	6 (0,1%) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Hemoragie intracraniană simptomatică	14 (0,3%) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervenție chirurgicală pentru hemoragie în desfășurare	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfuzie cu 4 sau mai multe unități de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) populația de siguranță, pe tratament
b) comparativ cu placebo; valoarea-p de rang logaritmic
* semnificativ din punct de vedere statistic

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



Nr. de pacienți cu risc										
Rivaroxaban	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

BAC/BAP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Populația de studiu	**Pacienți cu BAC/BAP[a)]**					
Doza de tratament	**Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152**		**AAS 100 mg o dată pe zi N=9126**			
	Pacienți cu evenimente	**KM%**	**Pacienți cu evenimente**	**KM%**	**RR (IÎ95%)**	**Valoarea p[b)]**
Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV)	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p=0,00004*
- Accident vascular cerebral	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p=0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p=0,14458
- Deces de cauză cardiovasculară (CV)	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p=0,02053
Mortalitate de orice cauză	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Ischemie acută de membru	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

a) intenție de tratament a populației, analize primare
b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritmic
* Reducerea criteriului de evaluare primar de eficacitate a fost superioară statistic.
IÎ: Interval de încredere; KM%: estimările Kaplan-Meier ale riscului cumulativ de incidență calculat la 900 zile; CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic.

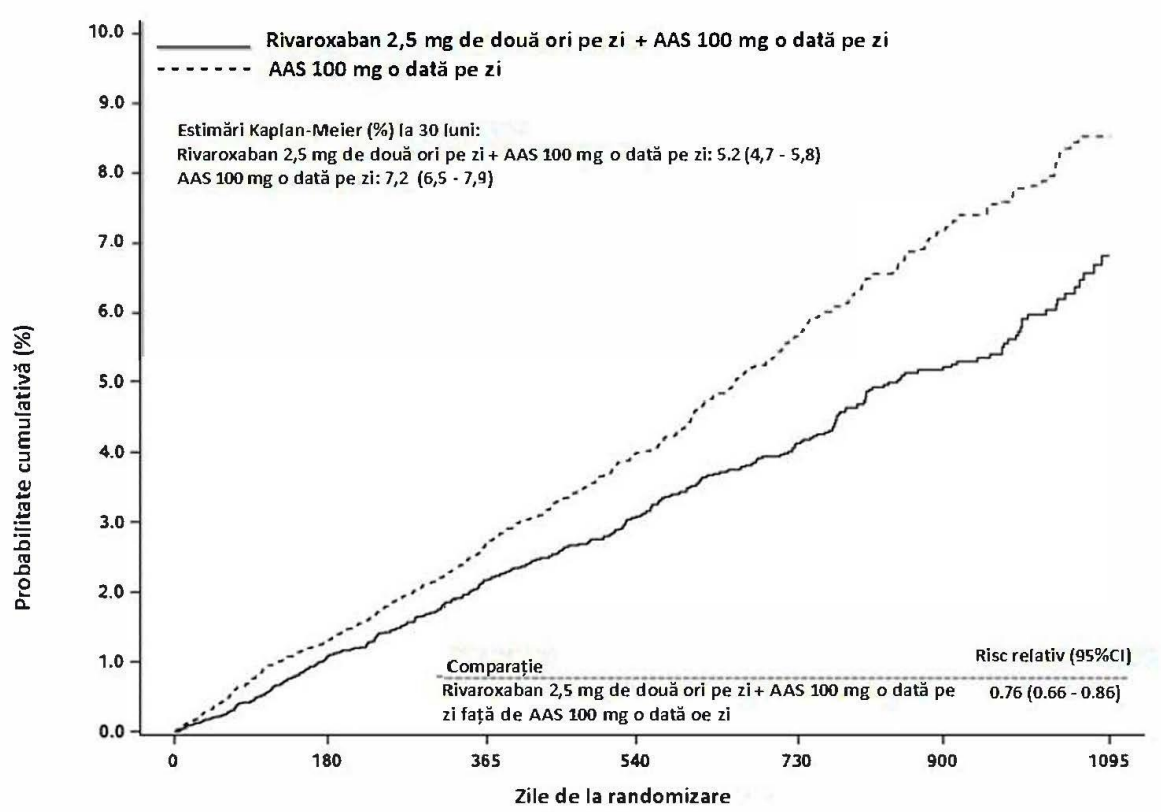
Tabelul 8: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III COMPASS

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

- Hemoragie care necesită spitalizare (non-letală, în afara unui organ vital, care nu necesită reintervenție chirurgicală)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p<0,00001
- Cu ședere peste noapte	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p<0,00001
- Fără ședere peste noapte	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p=0,04983
Hemoragie gastrointestinală majoră	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p<0,00001
Hemoragie intracraniană majoră	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p=0,59858

a) intenție de tratament a populației, analize primare.
b) față de AAS 100 mg; valoarea p de rang logaritmic
ÎÎ: interval de încredere; risc cum.: riscul cumulativ de incidență (estimări Kaplan-Meier) la 30 luni; ISTH: Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază.

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



Număr de subiecți cu risc

Rivaroxaban 2.5 mg de două ori pe zi + ASA 100 mg odată pe zi	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASA 100 mg o dată pe zi	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

ÎI: interval de încredere

Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice
În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb **VOYAGER PAD**, 6564 pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxaban plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta ≥50 ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată, evidențiată din toate punctele de vedere: clinic (de exemplu, limitări funcționale), anatomic (de exemplu, dovezi imagistice de BAP distală față de artera iliacă externă) și hemodinamic (indice gleznă-braț [ABI] ≤0,80 sau indice deget de la picior-braț [TBI] ≤0,60 pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI ≤0,85 sau TBI ≤0,65 pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar combinat pentru >6 luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFGe <15 ml/minut.
Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta >75 ani. Timpul mediu de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată medie de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început cât mai cuând posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei.
Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10).
Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9)

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

Populația de studiu	**Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice[a)]**		
Dozele de tratament	**Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3286 n (Risc cum. %)[c)]**	**AAS 100 mg o dată pe zi N=3278 n (Risc cum. %) [c)]**	**Risc relativ (IÎ 95%)[d)]**
Rezultatul primar de eficacitate[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96) p=0,0043[e)*]**
- IM	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Accident vascular ischemic	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Deces de cauză CV	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Ischemie acută a membrelor[f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Amputație majoră de etiologie vasculară	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Rezultatul secundar de eficacitate			

Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p=0,0140[e)*]
Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p<0,0001[e)*]
Mortalitatea din orice cauză	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Evenimente TEV	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

a) intenție de tratament a populației, analize primare, adjudecate ICAC

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

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

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

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

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

* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.

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

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

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

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

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

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

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

BAC cu insuficiență cardiacă

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

Pacienții trebuie să fi avut IC simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejecție ventriculară stângă (FEVS) de ≤40% în decurs de un an de la înrolare. La momentul inițial, fracția de ejecție medie a fost 34% (IQR: 28-38%) și 53% dintre subiecți au fost diagnosticați cu clasele III sau IV NYHA.

Analiza primară a eficacității (de exemplu, compusul tuturor cauzelor de mortalitate, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat diferența statistică semnificativă între grupul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul placebo cu un RR =0,94 (95% IÎ 0,84 – 1,05), p=0,270. Pentru mortalitatea de toate cauzele nu a existat diferență între rivaroxaban și placebo în numărul de evenimente (rata evenimentelor pe 100 pacient-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; 95% IÎ: 0,87 – 1,10; p=0,743). Rata evenimentelor pentru IM pe 100 pacient-ani (rivaroxaban vs placebo) a fost 2,08 vs 2,52 (RR= 0,83; 95% IÎ: 0,63 – 1,08; p=0,165) și pentru accident vascular cerebral rata evenimentelor pe 100 pacient-ani a fost 1,08 vs 1,62 (RR: 0,66; 95% IÎ: 0,47 - 0,95; p=0,023). Obiectivul primar de siguranță (de exemplu, compus din sângerare letală sau sângerare într-un spațiu critic cu potențial de dizabilitate permanentă) a apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și la 23 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo, respectiv (RR=0,80 95% IÎ: 0,43 – 1,49; p=0,484). A existat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a sângerării majore,clasificare conform ISTH în grupul care a primit rivaroxaban comparativ cu grupul placebo (rata evenimente pe 100 pacient-ani: 2,04 vs 1.21, RR 1,68; 95% IÎ: 1.18 - 2.39; p=0,003).

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, efectele tratamentului pentru subgrupul din studiul COMPASS au fost similare cu cele ale întregii populații din studiu (vezi pct. Pacienți cu BAC/BAP).

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating după 2-4 ore de la administrarea comprimatului.
Absorbţia pe cale orală a rivaroxaban este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80-100%) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg şi 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg şi 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 absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiţii de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30%-40%.
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastrointestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi C_{max} la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu comprimatele. Expunerea este şi mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subţire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal faţă de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbţie scăzută şi o expunere la rivaroxaban corelată.
Biodisponibilitatea (ASC şi C_{max}) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporţional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile şi pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

Distribuţie
La om, legarea de proteinele plasmatice are valori crescute de aproximativ 92%-95%, albumina serică fiind principala componentă de legare. Volumul de distribuţie este moderat, volumul stării de echilibru V_{se} fiind de aproximativ 50 litri.

Metabolizare şi eliminare
Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală şi cealaltă jumătate eliminată prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreţiei renale directe sub formă de substanţă activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreţiei renale active.
Rivaroxaban este metabolizat prin intervenţia CYP3A4, CYP2J2 şi a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părţii morfolinonice şi hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigaţiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) şi PRCM (proteina de rezistenţă faţă de cancerul mamar).
Rivaroxaban sub formă nemodificată este cel mai important compus care se regăseşte în plasma umană, fără metaboliţi majori sau activi prezenţi în circulaţie. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/oră, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanţă cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbţie. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri şi cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

Grupuri speciale de pacienţi
Sex
Nu au existat diferenţe farmacocinetice şi farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienţii de sex feminin şi cei de sex masculin.

Pacienţi vârstnici

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

Greutate corporală
Valorile extreme ale greutăţii corporale (<50 kg sau >120 kg) au avut doar o influenţă minoră asupra concentraţiilor plasmatice ale rivaroxaban (mai puţin de 25%). Nu este necesară ajustarea dozei.

Etnie
Nu s-au observat diferenţe interetnice relevante din punct de vedere clinic la populaţiile caucaziene, afro-americane, hispanice, japoneze sau chineze cu privire la farmacocinetica şi farmacodinamia rivaroxaban.

Insuficienţă hepatică
Pacienţii cirotici cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A a sistemului Child Pugh) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creştere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabilă cu grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoşi. La pacienţii cirotici cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B a sistemului Child Pugh), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoşi. ASC pentru fracţiunea nelegată a crescut de 2,6 ori. De asemenea, aceşti pacienţi au avut o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similară pacienţilor cu insuficienţă renală moderată. Nu există date la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
Inhibarea activităţii factorului Xa a crescut cu un factor de 2,6 la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată comparativ cu voluntarii sănătoşi; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 2,1. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, rezultând un raport FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) mai pronunţat între concentraţie şi TP.
Rivaroxaban este contraindicat la pacienţii cu afecţiune hepatică asociată cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cu ciroză Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3).

Insuficienţă renală
S-a observat o creştere a expunerii la rivaroxaban, în corelaţie cu scăderea funcţiei renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) şi severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 şi respectiv 1,6 ori. Creşterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunţate. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activităţii factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 şi respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoşi; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 şi respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienţii cu clearance al creatininei <15 ml/minut.
Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu se aşteaptă ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienţii cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu clearance al creatininei 15-29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Date farmacocinetice la pacienţi
La pacienţii la care se administrează o doză de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii cu SCA, media geometrică a concentraţiilor (interval de predicţie 90%) la 2-4 ore şi la aproximativ 12 ore de la administrare (reprezentând în mare concentraţiile minime şi maxime în intervalul de dozare) a fost 47 mcg/l (13-123) şi, respectiv, 9,2 mcg/l (4,4-18).

Relaţie farmacocinetică/farmacodinamie
Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5-30 mg de două ori pe zi). Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul Emax. Pentru TP, modelul linear a furnizat în general o descriere mai bună a datelor. În funcţie de reactivii diferiţi

utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ 3-4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelor stabilite la subiecţii sănătoşi.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite în indicațiile SCA și BAC/BAP la copii şi adolescenţii cu vârsta de până la 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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 potențială 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. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

Filmul
Macrogol PEG 4000 (E 1521)
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Oxid de fer galben (E 172)
Triacetină.

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Comprimate zdrobite
Comprimatele de rivaroxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere timp de până la 4 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii din carton conținând 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 168 sau 196 comprimate filmate sau 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate. Blistere cu 10 comprimate, blistere cu 14 comprimate și blistere cu doză unitară cu 10 comprimate din folie de aluminiu moale argintie din OPA/Al/PVC și aluminiu rigid (Al/Al).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și suspendate în 50 ml de apă și administrate printr-o sondă nazogastrică sau sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Ulterior, sonda trebuie irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxaban depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxaban distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 2,5 mg.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14770/2022/01 - 14 comprimate filmate
14770/2022/02 - 20 comprimate filmate
14770/2022/03 - 20 x 1 comprimate filmate
14770/2022/04 - 28 comprimate filmate
14770/2022/05 - 30 comprimate filmate
14770/2022/06 - 30 x 1 comprimate filmate
14770/2022/07 - 56 comprimate filmate
14770/2022/08 - 60 comprimate filmate
14770/2022/09 - 60 x 1 comprimate filmate
14770/2022/10 - 90 comprimate filmate
14770/2022/11 - 90 x 1 comprimate filmate
14770/2022/12 - 98 comprimate filmate
14770/2022/13 - 100 comprimate filmate
14770/2022/14 - 100 x 1 comprimate filmate
14770/2022/15 - 168 comprimate filmate
14770/2022/16 - 196 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România: http://www.anm.ro.