REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KARDATUXAN 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține: rivaroxaban 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 24,94 mg, vezi pct. 4.4.
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 roz deschis (cu diametrul de aproximativ 5,5 mm), marcate cu „D1” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecţie 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 restabilită.

Durata tratamentului depinde de riscul individual al fiecărui pacient pentru tromboembolismul venos, 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 Kardatuxan și apoi, să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obişnuit.

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, urmate 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 provocată 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 provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau 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, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Kardatuxan 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Kardatuxan 20 mg o dată pe zi.

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

	Perioada	**Schema de administrare**	**Doza zilnică totală**
Tratamentul TVP, al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP	Zilele 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 doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21 pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet de inițiere a terapiei cu Kardatuxan pentru primele 4 săptămâni.

Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1-21), pacientul trebuie să ia imediat Kardatuxan pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Kardatuxan 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 imediat Kardatuxan şi 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 antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban
La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu rivaroxaban când valoarea INR este ≤2,5.

La trecerea pacienților de la AVK la 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 antagonişti ai vitaminei K (AVK)
Există posibilitatea unei anticoagulări neadecvate în timpul trecerii de la rivaroxaban la AVK. Pe parcursul oricărei trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o

anticoagulare continuă adecvată. 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 ≥ 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 funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor 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 înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. La întreruperea administrării rivaroxaban, testarea 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, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi 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 nefracţionată administrată intravenos).

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatice crescute semnificativ la acest grup de pacienți. Prin urmare, Kardatuxan 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 TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale elective 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 cu 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 față de 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. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacient 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 de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).
Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

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 Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3 și 5.2).

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

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

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

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 10 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 10 mg comprimate filmate nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Kardatuxan este destinat administrării orale.
Comprimatele pot fi administrate 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 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 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).

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

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

Risc hemoragic
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) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. 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. 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 electivă 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, 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).

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 afecțiunie 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.

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.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold
Rivaroxaban nu a fost evaluat în studiile clinice intervenționale, la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru fracturi de șold, pentru a se evalua eficacitatea și siguranța.

Pacienții cu EP instabili hemodinamic sau pacienții care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară
Kardatuxan nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracţionată la pacienții 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/epidurală
Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice reprezintă 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.
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 elective pentru substituția șoldului sau a genunchiului
Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Kardatuxan 10 mg cu cel puţin 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 Kardatuxan 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).

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

Reacţii 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 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.

Excipienți
Kardatuxan conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie 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 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 ar trebui 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 interacțiune 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 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 și 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 îndeaproape pentru 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 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 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 tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecţie pentru substituția șoldului sau a genunchiului	6097	10 mg	39 zile
Prevenirea 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 un sindrom coronarian acut (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 (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

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 parametri de laborator corespunzători)	Trombocitoză (inclusiv creșterea 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			

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	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 fosfatazei alcaline[A], creștere a valorilor plasmatice ale GGT[A]	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
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				
Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la		Pseudoanevrism vascular[C]		

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii[A]				

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 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 combinat 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 dozarea acestuia 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 rivaroxaban să se elimine prin dializă.

5. PROPRIETĂŢI 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. 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 secunde (valorile bazale înaintea intervenției chirurgicale 12-15 secunde).
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 4 factori. În contrast, CCP de 3 factori a avut un efect global mai important și mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, față de CCPde 4 factori (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și Hepest 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 elective pentru substituția șoldului sau a genunchiului
Programul clinic al rivaroxaban a fost creat pentru a demonstra eficacitatea 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 10 mg o dată pe zi, inițiat 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, inițiat cu 12 ore înainte de 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 decesul asociat cu TEV), reprezentând criterii de evaluare 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 de evaluare 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	**4541 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold**			**2509 pacienți supuși intervențiilor de artroplastie totală de șold**			**2531 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 obținute din studiile clinice de fază III a coroborat datele obținute în studiile individuale privind reducerea TEV totale, TEV majore și TEV simptomatice cu rivaroxaban 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-intervenţional, post-autorizare (XAMOS) la 17413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau al genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprofilaxice farmacologice (terapie standard) într-un scenariu care să imite realitatea. Evenimente simptomatice TEV au apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul tratat cu rivaroxaban (n=8778) și la 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu terapie standard (n = 8635; RR 0,63; 95% IÎ 0,43-0,91; populația de siguranță). Hemoragiile majore au apărut la 35 (0,4%) și la 29 (0,3%) dintre pacienții din grupurile tratate cu rivaroxaban și cu standardul de terapie (RR 1,10; 95% IÎ 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.
Au fost studiați peste 12800 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 3449 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 4832 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 opinia 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 comparativă de tratament 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 (≥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 1197 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 finalizat 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 principale și secundare de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită drept 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, 3396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică confirmată, 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 drept 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 ((IÎ 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 durata de tratament respectivă. 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 (IÎ 95%, 0,35-1,35).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare 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 siguranță din studiul de fază III Einstein DVT

Populația de studiu	**3449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică**	
Dozele și durata de tratament	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 sau 12 luni N=1731**	**Enoxaparină/AVK[b)] 3, 6 sau 12 luni N=1718**
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (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 criteriul de evaluare primar de eficacitate (p=0,0026 (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749-1,684)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((IÎ 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 durata de tratament respectivă. 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 (IÎ 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(IÎ 95%, 0,308 – 0,789).

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

Populația de studiu	**4832 pacienți cu EP acută simptomatică**	
Doza și durata de tratament	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 sau 12 luni N=2419**	**Enoxaparină/AVK[b)] 3, 6 sau 12 luni N=2413**
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 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	**8281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică**	
Doza și durata de tratament	**Rivaroxaban[a)] 3, 6 sau 12 luni N=4150**	**Enoxaparină/AVK[b)] 3, 6 sau 12 luni N=4131**
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 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi 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 ((IÎ 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 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 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	**1197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente**	
Doza 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 principal de eficacitate. Criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 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	**3396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție al tromboemboliei venoase recurente**		
Dozele de tratament	**Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1107**	**Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1127**	**AAS 100 mg o dată pe zi N=1131**
Durata medie de tratament [interval între cvartile]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
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	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

embolie sistemică non-SNC			
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 5142 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 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 (IÎ 95% 0,40-1,50), 0,91 (IÎ 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (IÎ 95% 0,24-1,07).
Aceste rezultate din practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (IÎ 95% 0,40-0,97) în Regatul Unit la 2,30 (IÎ 95% 2,11-2,51) în Germania. Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs la rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (IÎ 95% 0,23-0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (IÎ 95% 0,67-1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (IÎ 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (IÎ 95% 0,31-0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

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%, cu excepţia zilei în care se desfăşoară intervenţia chirurgicală şi a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70%).
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 de clasificare 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 de clasificare 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 și 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 10 mg o dată pe zi de rivaroxaban pentru prevenirea TEV, media geometrică a concentraţiilor (interval de predicţie 90%) la 2-4 ore şi la aproximativ 24 ore

de la administrare (reprezentând în mare concentraţiile minime şi maxime în intervalul de dozare) a fost 101 mcg/l (7-273) şi, respectiv, 14 mcg/l (4-51).

Relație 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. La pacienţi, valorile iniţiale ale factorului Xa şi TP au fost influenţate de intervenţia chirurgicală, rezultând o diferenţă în panta concentraţie – TP, între ziua succesivă intervenţiei chirurgicale şi starea de echilibru.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite în indicația prevenirii primare a TEV 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 roșu (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 5, 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 100 comprimate filmate sau 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate. Blistere cu 5, 10 sau 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 10 mg.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14771/2022/01 - 5 comprimate filmate
14771/2022/02 - 10 comprimate filmate
14771/2022/03 - 10 x 1 comprimate filmate
14771/2022/04 - 14 comprimate filmate
14771/2022/05 - 28 comprimate filmate
14771/2022/06 - 30 comprimate filmate
14771/2022/07 - 30 x 1 comprimate filmate
14771/2022/08 - 56 comprimate filmate
14771/2022/09 - 90 comprimate filmate
14771/2022/10 - 90 x 1 comprimate filmate
14771/2022/11 - 98 comprimate filmate

14771/2022/12 - 100 comprimate filmate
14771/2022/13 - 100 x 1 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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.