

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 46,05125 mg și galben amurg FCF (E110) 0,081 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de aproximativ 6 mm, de culoarea piersicii, marcate cu „10” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție 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 și mod de administrare

Doze

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

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

Durata tratamentului depinde de riscul individual al pacientului pentru tromboembolism venos, care este determinat de tipul intervenției ortopedice.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă o durată a tratamentului de 5 săptămâni.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă o durată a tratamentului de 2 săptămâni.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Gemax Pharma și apoi să continue în ziua următoare, administrarea o dată pe zi, în mod obișnuit.

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

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

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

Atunci când este indicată 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 recurente este considerat crescut, precum cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurente în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Gemax Pharma 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma 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 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 20 mg după Ziua 21 pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet de Rivaroxaban Gemax Pharma de inițiere a terapiei 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 Rivaroxaban Gemax Pharma pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Rivaroxaban Gemax Pharma pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor în ziua următoare.

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

Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Rivaroxaban Gemax Pharma

La pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței acestora, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Gemax Pharma când valoarea INR este $\leq 2,5$.

La trecerea pacienților de la utilizarea AVK la utilizarea Rivaroxaban Gemax Pharma, valorile Raportului Internațional Normalizat (INR) vor fi fals crescute după administrarea Rivaroxaban Gemax

Pharma. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a Rivaroxaban Gemax Pharma și, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

Trecerea de la Rivaroxaban Gemax Pharma la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Există posibilitatea unei anticoagulari neadecvate în timpul trecerii de la Rivaroxaban Gemax Pharma la AVK. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie menționat faptul că Rivaroxaban Gemax Pharma poate contribui la o valoare crescută a INR.

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

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Rivaroxaban Gemax Pharma

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

Trecerea de la Rivaroxaban Gemax Pharma la anticoagulante administrate parenteral

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

Categorii 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 plasmatiche semnificativ crescute la acest grup de pacienți. Prin urmare, Rivaroxaban Gemax Pharma trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși intervenției chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau 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. După aceea, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP. 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

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

Vârstnici

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

Greutate corporală

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

Diferențe legate de gen

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Gemax Pharma 10 mg comprimate la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Rivaroxaban Gemax Pharma 10 mg comprimate nu sunt recomandate pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Rivaroxaban Gemax Pharma se administrează pe cale orală.

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

Zdrobirea comprimatelor

La pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatul de Rivaroxaban Gemax Pharma poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte de utilizare și administrării pe cale orală.

Comprimatul zdrobit poate fi de asemenea 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, dacă este considerat a fi un risc semnificativ de sângerare majoră. Acestea pot include ulcerația gastro-intestinală actuală sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc.), derivați de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2) sau când HNF este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

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

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la medicamentele

anticoagulante, pe toată durata perioadei de tratament.

Risc hemoragic

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

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, hemoragie gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât în cazul terapiei antiplachetare simplă sau duală. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi de valoare pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei evidente, după cum se consideră adecvat.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește semnele și simptomele de complicații hemoragice și anemie, după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li se administrează Rivaroxaban Gemax Pharma pentru prevenirea TEV după intervenție chirurgicală de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică regulată 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 a expunerii, în situații excepționale, când cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatiche ale rivaroxabanului pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ceea ce poate duce la creșterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Gemax Pharma 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).

Rivaroxaban Gemax Pharma trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche ale rivaroxabanului (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

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

Se recomandă precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Alți factori de risc hemoragic

Similar altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienții cu risc crescut

de sângerare, precum:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastro-intestinale fără ulcerăție activă, care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii 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 trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban. La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire transcateret a valvei aortice (TAVR). Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Gemax Pharma nu au fost studiate la pacienți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că Rivaroxaban Gemax Pharma asigură anticoagulare adecvată la această categorie de pacienți. Tratamentul cu Rivaroxaban Gemax Pharma nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele 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 anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu rate crescute ale evenimentelor trombotice recurente comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

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

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

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

Puncție sau anestezie spinală sau epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezie 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 de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale á demeure sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncție epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă sunt observate tulburări neurologice, sunt necesare diagnostic și tratament de urgență. Înaintea intervenției la nivel medular, 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 rivaroxabanului pentru a reduce riscul potențial de

sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxabanului 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 rivaroxabanului 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 rivaroxabanului. 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 pentru 24 ore.

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

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

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

Administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, cu condiția ca starea clinică să permită acest lucru și să fi fost restabilită hemostaza adecvată, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Înaintarea în vârstă poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2 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 asocieră cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții par să prezinte cel mai mare risc pentru aceste reacții adverse la începutul tratamentului: debutul reacțiilor având loc în majoritatea cazurilor în timpul primelor săptămâni de tratament. Administrarea de rivaroxaban trebuie întreruptă la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie care se extinde, intensă și/sau cu apariție de vezicule), sau în caz de orice alte semne de hipersensibilitate asociate cu leziuni ale mucoaselor.

Informații cu privire la excipienți

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

Rivaroxaban Gemax Pharma conține galben amurg FCF care poate provoca reacții alergice.

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 (gp-P)

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori / 2,5 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori / 1,6 ori a C_{max} medie a rivaroxabanului, cu creșteri semnificative ale efectelor farmacodinamice, care pot duce la creșterea riscului de sângerare. În consecință, utilizarea Rivaroxaban Gemax Pharma nu este recomandată la pacienți 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 rivaroxabanului, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească într-o măsură mai mică concentrațiile plasmatice ale rivaroxabanului. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC și o creștere de 1,4 ori a C_{max} pentru rivaroxaban. Interacțiunea cu claritromicină este probabil să nu fie relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial

semnificativă la pacienții cu risc crescut. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi pct. 4.4).

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

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,6 ori a valorilor C_{max} pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei se adaugă 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 probabil să nu fie 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).

Având în vedere datele clinice limitate disponibile pentru dronedaronă, trebuie evitată administrarea concomitentă cu rivaroxaban.

Anticoagulante

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

Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudență dacă pacienții sunt tratați 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, relevantă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.

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

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

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

ISRS/IRSN

Ca și în cazul 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 rate numerice mai ridicate 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), în timp de efectele asupra aPTT, inhibării activității factorului Xa și potențialului trombinic endogen au fost

aditive.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxabanului pe parcursul perioadei de conversie, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, timpul de coagulare indus de protrombinază (PiCT) și HepTest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influențate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și PTE) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

În cazul în care se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei perioadei de conversie, se poate utiliza măsurarea INR la C_{min} de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxabanului), deoarece rezultatele la acest test sunt minim de rivaroxaban la acest moment de timp.

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

Inductori ai CYP3A4

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

Alte tratamente concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxabanul s-a administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al gp-P), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxabanul 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 de către modul de acțiune al rivaroxabanului (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Gemax Pharma la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza toxicității potențiale asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și dovezilor cu privire la faptul că rivaroxabanul traversează placenta, Rivaroxaban Gemax Pharma este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea

Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Gemax Pharma nu au fost stabilite la femeile care alăptează. Datele la animale indică faptul că rivaroxabanul este secretat în lapte. Prin urmare, Rivaroxaban Gemax Pharma este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/de a înceta tratamentul.

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 Gemax Pharma are influență mică 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 rivaroxabanului a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

În total, 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 la adulți, copii și adolescenți

Indicație	Număr de pacienți*	Doza zilnică totală	Durata maximă a tratamentului
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă 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 în funcție de greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi	12 luni
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară	7750	20 mg	41 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	10225	5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină	31 luni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	18244	5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie	47 luni
	3256**	5 mg administrat concomitent cu AAS	42 luni

*Pacienți expuși la cel puțin o doză de rivaroxaban

** Din studiul VOYAGER PAD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) și hemoragia de tract gastro-intestinal (3,8%).

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

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă 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 pacient-ani	2,5 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după un SCA	22 la 100 pacient-ani	1,4 la 100 pacient-ani
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP	6,7 la 100 pacient-ani	0,15 la 100 pacient-ani**
	8,38 la 100 pacient-ani [#]	0,74 la 100 pacient-ani*** #

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

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

*** A fost aplicată 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 prezentate pe scurt frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Rivaroxaban Gemax Pharma la adulți, copii și adolescenți în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

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

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

foarte rare ($< 1/10000$)

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

Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți în 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 copii și adolescenți

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				
Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare)	Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) ^A , trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar				
	Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic		Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic	
Tulburări ale sistemului nervos				
Amețeli, cefalee	Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă			
Tulburări oculare				
Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală)				
Tulburări cardiace				
	Tahicardie			
Tulburări vasculare				
Hipotensiune arterială, hematom				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis, hemoptizie			Pneumonie eozinofilică	
Tulburări gastro-intestinale				
Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastro-intestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație ^A , diaree, vărsături ^A	Xerostomie			

Tulburări hepatobiliare				
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline ^A , creștere a valorilor plasmaticice ale GGT ^A	Icter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată și subcutanată	Urticarie		Sindrom Stevens-Johnson/Necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
Durere la nivelul extremităților ^A	Hemartroză	Hemoragie musculară		Sindrom de compartiment, secundar unei hemoragii
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie ^B), insuficiență renală (incluzând creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice)				Insuficiență renală/insuficiență renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Febră ^A , edem periferic, scădere a tonusului și a energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	Creștere a 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 nivelul plăgii), contuzie, secreții la nivelul plăgii ^A		Pseudoanevrism vascular ^C	

A: observate în cazul prevenției TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă pentru substituția șoldului sau a genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP și prevenirea recurenței ca fiind 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)

* A fost aplicată o abordare selectivă prespecificată 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

Din cauza modului de acțiune farmacologic, utilizarea Rivaroxaban Gemax Pharma poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ocultă din orice țesut sau organ, care poate cauza o anemie posthemoragică. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Abordarea terapeutică a sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu, epistaxis, sângerări gingivale, gastro-intestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei evidente, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu, cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente 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 sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, ca o consecință a anemiei, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice, cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.

În urma utilizării Rivaroxaban Gemax Pharma s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, în evaluarea stării oricărui pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate 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”). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50

mg sau mai mult se preconizează un efect de plafon din cauza absorbției limitate, fără creșterea în continuare a expunerii plasmatiche medii.

Este disponibil un antidot specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului (a se consulta Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).

În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția.

Abordarea terapeutică a sângerării

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

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie individualizate, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic adecvat, după cum este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituția de lichide și tratamentul de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară 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 fie administrarea unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului, fie a unui procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există o experiență clinică foarte limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea se bazează, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore, trebuie luat în considerare un consult din partea unui medic specialist în coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a rivaroxabanului. Există o experiență limitată cu acidul tranexamic și nu există experiență cu acidul aminocaproic și aprotinina la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoanele cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatiche, nu se așteaptă ca rivaroxabanul să fie eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Rivaroxabanul este un inhibitor direct înalt selectiv 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. Rivaroxabanul nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

Efecte farmacodinamice

La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activității factorului Xa. Rivaroxabanul influențează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelație cu concentrațiile plasmatiche (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alți reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină TP trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarinice și nu poate fi utilizat pentru niciun alt

anticoagulant. La pacienții supuși unor intervenții ortopedice majore, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (adică momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valorile bazale înaintea intervenției chirurgicale 12 – 15 s).

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

Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) și testul heparinei (HepTest) sunt, de asemenea, prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxabanului. 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 electivă pentru substituția șoldului sau a genunchiului

Programul clinic al rivaroxabanului a avut ca scop demonstrarea eficacității rivaroxabanului în prevenirea TEV, și anume tromboză venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolie pulmonară (EP), la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la membrele inferioare. Peste 9500 pacienți (7050 cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de șold și 2531 cu intervenție chirurgicală pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluați în studiile clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, din programul RECORD.

Rivaroxabanul în doză de 10 mg o dată pe zi, administrat nu mai devreme de 6 ore de la intervenția chirurgicală, a fost comparat cu enoxaparină în doză de 40 mg o dată pe zi, administrată 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 simptomatică sau depistată la flebografie, EP fără evoluție letală și decese) și TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluție letală și decesul asociat cu TEV), reprezentând criteriile predefinite de eficacitate primară și secundară majoră. În plus, în toate cele trei studii, incidența TEV simptomatică (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 final principal privind siguranța, hemoragia majoră, a prezentat incidențe comparabile la pacienții cărora li s-a administrat rivaroxaban 10 mg comparativ cu enoxaparină 40 mg.

Tabelul 4: Rezultatele de 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 globale ale studiilor clinice de fază III a coroborat datele obținute în studiile individuale privind reducerea TEV totală, TEV majoră și TEV simptomatică cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi comparativ cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi.

În plus față de programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare (XAMOS) la 17413 pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau al genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprotective farmacologice (standard de terapie) în practica medicală curentă. Evenimentul TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienții din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 8778) și la 88 (1,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu standardul de terapie (n = 8635; RR 0,63; 95% ÎI 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 grupurile standardului de terapie (RR 1,10; 95% ÎI 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor pivot, randomizate.

Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și a EP

Programul clinic al rivaroxabanului a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acută și al EP acută și prevenirea recurenței.

Au fost studiați peste 12800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a 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 acută 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 prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

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

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

În studiul Einstein Extension au fost studiați 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 terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile Einstein DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare, principale și secundare de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau fără evoluție letală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP fără evoluție letală 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 fatală sau a recurenței TVP sau EP simptomatice fără evoluție letală. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulante au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12

luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau fără evoluție letală.

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 ((Î 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 propus în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină/AVK nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic INR de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ($P = 0,932$ pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35).

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

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

Populația de studiu	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 pentru cel puțin 5 zile, suprapusă și urmată de AVK

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

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 6) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ($p = 0,0026$ (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal al eficacității plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((Î 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 propus în grupurile cu durată prestabilită. În grupul cu enoxaparină/AVK nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic INR 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 (Î 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 cu rivaroxaban (1,1% (26/2412)) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405)) cu un RR de 0,493(Î 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	
Dozele 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	
Dozele 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 puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

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

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

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

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

Populația de studiu	1197 pacienți au continuat tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos recurent	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban ^{a)} 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul Einstein Choice (Tabelul 9), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg, au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate. Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 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 prevenția tromboembolismului venos recurent		
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] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)

EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

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

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

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

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

În plus față de programul de fază III Einstein, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolați 5142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard de îngrijire, în practica clinică.

Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și mortalitate 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, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză prespecificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurentă și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (ÎI 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54 - 1,54) și, respectiv, 0,51 (ÎI 95% 0,24 - 1,07). Aceste rezultate din practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, post-autorizare, 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 (ÎI 95% 0,40 - 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (ÎI 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 (ÎI 95% 0,23 - 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (ÎI 95% 0,67 - 1,17) pentru hemoragiile gastro-intestinale, de 0,44 (ÎI 95% 0,26 - 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (ÎI 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 adjudecare în regim

orb a obiectivului final, rivaroxabanul 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: anticoagulant lupic, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți din cauza unui număr mai mare de evenimente în rândul pacienților din brațul cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați la rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) <50 ml/minut) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxabanului, absorbția este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiții de repaus alimentar/după consumul de alimente.

Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau C_{max} ale rivaroxabanului, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg și 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.

Farmacocinetica rivaroxabanului este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiții de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxabanului este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%, cu excepția zilei în care se desfășoară intervenția chirurgicală și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70%).

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

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

Distribuție

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

Metabolizare și eliminare

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

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

cancerul mamar).

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

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Vârstnici

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

Diferite categorii de greutate

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

Diferențe interetnice

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

Insuficiență hepatică

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

Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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

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

Insuficiență renală

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

Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca rivaroxaban să fie dializabil. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 – 29 ml/minut (vezi pct. 4.4).

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban 10 mg o dată pe zi pentru prevenirea TEV, concentrația medie geometrică (interval de predicție 90%) la 2 – 4 ore și la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de dozare) a fost 101 (7 - 273) și, respectiv, 14 (4 – 51) mcg/l.

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația prevenirii primare a TEV la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea potențială și toxicitatea juvenilă. Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activității farmacodinamice a rivaroxabanului. La șobolan, concentrațiile plasmatică 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 farmacologic al rivaroxabanului (de exemplu, complicații hemoragice). La concentrații plasmatică relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, de culoare deschisă) și o incidență crescută a malformațiilor obișnuite, precum și modificări la nivelul placentei. În studiile pre și postnatale la șobolani, a fost observată vitalitatea scăzută a puilor la doze toxice pentru mame.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Laurilsulfat de sodiu

Hipromeloză (tip 2910)

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu, coloidal anhidru

Film de acoperire:

Opadry Orange 04F530012:

Hipromeloză (tip 2910)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Galben amurg FCF, lac de aluminiu (E110)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Comprimate zdrobite

Comprimatele zdrobite de rivaroxaban 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

Blister PVC-PVDC/Al, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 5, 10, 14, 28, 30, 98 sau 100 comprimate filmate.

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.

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. După aceea, sonda trebuie spălată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, trebuie evitată administrarea rivaroxabanului distal de stomac, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea comprimatelor de 10 mg.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15058/2023/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024