

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rivaroxaban 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 57 mg și galben amurg FCF (E110) 0,720 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de aproximativ 7 mm, de culoare portocalie, marcate cu „20” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente.

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 accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți

Doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, care este, de asemenea, doza maximă recomandată.

Tratamentul cu Rivaroxaban Gemax Pharma trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Gemax Pharma și 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.

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

Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau 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 a apărut 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 efectuate individualizat, 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 să continue în ziua următoare 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

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Gemax Pharma când valoarea Raportului Internațional Normalizat (INR) este $\leq 3,0$.
- Tratamentul pentru TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți: tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Rivaroxaban Gemax Pharma odată ce valoarea INR este $\leq 2,5$.

La trecerea pacienților de la utilizarea AVK la Rivaroxaban Gemax Pharma, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma. INR nu este validat pentru a măsura activitatea anticoagulantă a Rivaroxaban Gemax Pharma și, prin urmare, nu trebuie utilizat (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 conversie, 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 parenteral, 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

Întrerupeți Rivaroxaban Gemax Pharma și administrați prima doză de anticoagulant pe cale parenterală 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. 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).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) se aplică următoarele recomandări privind dozele:

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: 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.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

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).

Vârșnici

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).

Pacienții supuși cardioversiei

Rivaroxaban Gemax Pharma poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie. Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Gemax Pharma ar trebui început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții, confirmarea că administrarea medicamentului Rivaroxaban Gemax Pharma la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de inițiere și de durată a tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile stabilite de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Există experiență limitată cu doză redusă de Rivaroxaban Gemax Pharma 15 mg o dată pe zi (sau Rivaroxaban Gemax Pharma 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30 – 49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y₁₂, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Rivaroxaban Gemax Pharma nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani din cauza inadecvenței acestei forme farmaceutice. Trebuie utilizate medicamente alternative care conțin rivaroxaban la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Mod de administrare

Rivaroxaban Gemax Pharma se administrează pe cale orală.
Comprimatele trebuie luate împreună cu alimente (vezi pct. 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 înaintea utilizării și administrării pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate zdrobite de Rivaroxaban Gemax Pharma 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.
Comprimatul zdrobit poate fi de asemenea administrat prin tuburi gastrice (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 comparativ cu tratamentul cu AVK. 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).

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).

Copii și adolescenți

Există date limitate la copiii cu tromboză de venă cerebrală și sinusală, care au o infecție la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), concentrațiile plasmatice 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-ul creatininei < 15 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Rivaroxaban Gemax Pharma trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice ale rivaroxabanului (vezi

pct. 4.5).

Rivaroxaban Gemax Pharma nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/ minut/1,73 m²), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

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. Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP 3A4 și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

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

Alți factori de risc hemoragic

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

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 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.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervențional cu obiectiv primar de a evalua siguranța

la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populație de pacienți sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienții cu accident vascular cerebral/ atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

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

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

Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezie spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenția complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut 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 de 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. Nu există experiență clinică, privind utilizarea de rixaroxaban 15 mg, în aceste situații.

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. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut și trebuie cântărit în raport cu urgența unei proceduri de diagnostic.

Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 x timpul de înjumătățire, de exemplu, cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore. Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau eliminării unui cateter neuraxial la copiii care se află sub tratament cu Rivaroxaban Gemax Pharma. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

Recomandări privind dozele înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma 20 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).

Vârstnici

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

Reacții dermatologice

În timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv

sindromul Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și sindromul DRESS, în asociere cu utilizarea de rivaroxaban (vezi pct. 4.8). Pacienții 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 comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrarea concomitentă de rivaroxaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere de 2,6 ori / 2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban și o creștere de 1,7 ori / 1,6 ori a C_{max} medie a 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 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 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 eritromicină nu este considerată 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 ce 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 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 influențate 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 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 formă izoformă majoră CYP, cum este CYP3A4.

Parametrii de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, HepTest (testul heparinei)) sunt modificați conform așteptărilor de către modul de acțiune al rivaroxabanului (vezi pct. 5.1).

Nivelul interacțiunilor medicamentoase la copii și adolescenți nu este cunoscut. Pentru copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile menționate mai sus care au fost obținute la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

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 a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxabanul traversează placentă, 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 o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat reacții adverse cum sunt sincopă (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 fie 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

Indicație	Orice hemoragie	Anemie
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 de mai jos sunt prezentate pe scurt frecvențele reacțiilor adverse raportate la utilizarea Rivaroxaban Gemax Pharma la pacienți 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 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	

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
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	Îcter, creștere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creștere concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Prurit (incluzând cazuri mai puțin frecvente de prurit generalizat), erupție cutanată tranzitorie, echimoze, 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 (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 și energiei (incluzând fatigabilitate și astenie)	Indispoziție (incluzând stare generală de rău)	Edem localizat ^A		
Investigații diagnostice				
	Creșterea LDH ^A , creșterea 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 pacienții 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 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 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 administrării 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.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele privind siguranța din două studii de fază II și un studiu de fază III, în regim deschis, controlate cu comparator activ, la pacienți pediatrici cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani. Constatările privind siguranța au fost în general similare între rivaroxaban și comparator la diferite grupe de vârstă pediatrice. În general, profilul de siguranță la 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consecvent la grupele de vârstă, însă evaluarea este limitată de numărul mic de pacienți. La pacienții pediatrici s-au raportat mai frecvent cefalee (foarte frecventă, 16,7%), febră (foarte frecventă, 11,7%), epistaxis (foarte frecvent, 11,2%), vărsături (foarte frecvente, 10,7%), tahicardie (frecventă, 1,5%), creștere a bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, s-a observat menoragie la 6,6% (frecvent) la adolescente după menarhă. Trombocitopenia, observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la populația adultă, a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au avut în principal severitate ușoară până la moderată.

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

La adulți, 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”). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult la adulți se preconizează un efect de plafon din cauza absorbției limitate, fără creșterea în continuare a expunerii plasmaticice medii, însă nu sunt disponibile date pentru doze supraterapeutice la copii. Este disponibil un antidot specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (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 al rivaroxabanului este de aproximativ 5 - 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii estimat utilizând modelarea de farmacocinetică populațională (popPK) este mai scurt (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), hemostază 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 agent 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 adulți și copii 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 adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă. Nu există nicio justificare științifică cu privire la beneficii și nicio experiență cu privire la utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmaticice, 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 plasmatice (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 cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP și al EP și prevenirea recurenței, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi și în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentrații minime (8 - 16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de 15 mg de două ori pe zi și pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea comprimatului (adică momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi și în intervalul 10 - 50 s la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi. La concentrații minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi între 12 - 26 s și la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 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).

Copii și adolescenți

TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatiche la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatiche este liniară, cu o pantă aproape de 1. Pot apărea discrepanțe individuale, cu valori anti-Xa mai crescute sau mai scăzute, în comparație cu concentrațiile plasmatiche corespunzătoare. Nu există necesitatea monitorizării de rutină a parametrilor de coagulare în timpul tratamentului clinic cu rivaroxaban. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentrațiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste anti-factor Xa cantitative calibrate, exprimate în μg/l (vezi tabelul 13 de la pct. 5.2 pentru intervalele de concentrații plasmatiche observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimente privind siguranța.

Vezi pct. 4.2 pentru mai multe informații privind administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma 20 mg la copii și adolescenți.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară

Programul clinic al rivaroxabanului a avut drept scop demonstrarea eficacității rivaroxabanului în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-

valvulară.

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14264 pacienți au fost desemnați pentru a li se administra fie rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut), fie warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienții s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata totală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Rivaroxaban a fost non-inferior comparativ cu warfarina pentru criteriul de evaluare final principal de eficacitate compus din accidentul vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC.

În populația per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți tratați cu rivaroxaban (1,71% pe an) și 241 tratați cu warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; ÎI 95%, 0,66 - 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 cu warfarină (2,42% pe an) (RR 0,88; ÎI 95%, 0,74 - 1,03; P <0,001 pentru non-inferioritate; P = 0,117 pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale secundare, testate în ordine ierarhică în cadrul analizei ITT, sunt afișate în Tabelul 4.

Printre pacienții din grupul warfarină, valorile INR au fost în intervalul terapeutic (2,0 - 3,0), o medie de 55% din timp (în medie, 58%; interval intercuartilic, 43 până la 71). Efectul rivaroxaban nu diferă în funcție de TTR (timpul în interval terapeutic INR de 2,0 - 3,0) în cele patru intervale egale (P = 0,74 pentru interacțiune). În pătrimea cea mai mare față de centru, raportul de risc (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (ÎI 95%, 0,49 - 1,12).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore semnificative clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate din studiul de fază III ROCKET AF

Populația de studiu	Analize ITT de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială non valvulară		
	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Rata evenimentelor (100 pacient-ani)	RR (ÎI 95%) valoarea-p, test de superioritate
Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces de cauză vasculară	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară și infarct miocardic	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158

Accident vascular cerebral	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolie sistemică non-SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarct miocardic	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabelul 5: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III ROCKET AF

Populația de studiu	Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară ^{a)}		
	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pacient-ani)	Warfarină titrată până la o valoare țintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0) Rata evenimentelor (100 pacient-ani)	RR (ÎÎ 95%) valoarea-p
Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante clinic	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Evenimente hemoragice majore	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Deces datorat hemoragiei*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemoragie la nivelul unui organ vital*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemoragie intracraniană*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Scăderea hemoglobinei*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfuzia a 2 sau mai multe unități de masă eritocitară sau sânge integral*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evenimente hemoragice non- majore relevante clinic	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345

Decese de orice cauză	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073
-----------------------	---------------	---------------	-----------------------------

a) Populația pentru analiza siguranței, în tratament

* Semnificativ nominal

În plus față de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervențional, post-autorizare, prospectiv, cu un singur braț (XANTUS), cu adjudecarea centrală a rezultatelor, care au inclus evenimente tromboembolice și hemoragii majore. Au fost înrolați 6704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în practica clinică. Scorul mediu CHADS₂ a fost de 1,9 și scorul HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii CHADS₂ și HAS-BLED de 3,5 și, respectiv, 2,8 în ROCKET AF. Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 per 100 pacient-ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacient-ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacient-ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacient-ani.

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

Într-un studiu non-intervențional, post-autorizare, la peste 162000 de pacienți din patru țări, rivaroxaban a fost prescris pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata de evenimente pentru accidentul ischemic la 100 pacient-ani a fost de 0,70 (Î 95% 0,44 – 1,13). Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs cu rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,43 (Î 95% 0,31 – 0,59) pentru hemoragiile intracraniene, de 1,04 (Î 95% 0,65 – 1,66) pentru hemoragiile gastro-intestinale, de 0,41 (Î 95% 0,31 – 0,53) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,40 (Î 95% 0,25 – 0,65) pentru alte tipuri de hemoragii.

Pacienții supuși cardioversiei

Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1504 de pacienți (netratați anterior cu anticoagulant oral și pretratați) cu fibrilație atrială non-valvulară, programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (ecocardiografie transesofagiană) (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convențională (cu cel puțin 3 săptămâni de tratament anterior). Criteriul de evaluare principal de eficacitate (AVC de toate cauzele, atac ischemic tranzitoriu, embolie sistemică non-SNC, infarct miocardic (IM) și deces de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienți (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) și la 5 pacienți (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, Î 95% 0,15-1,73; populația ITT modificată). Criteriul de evaluare principal de siguranță (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) și la 4 (0,8%) pacienți din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv, din grupul AVK (n= 499) (RR 0,76; Î 95% 0,21-2,67; populația de siguranță). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și AVK, în cadrul cardioversiei.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost desfășurat la 2124 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranța a două regimuri de tratament cu rivaroxaban față de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienții au fost în mod aleator distribuiți într-o manieră 1:1:1 pe o durată totală de tratament de 12 luni. Pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente au fost excluși.

Grupul 1 de pacienți a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/minut) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 a fost tratat cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu DTAP (dublă terapie antiplachetară, de exemplu, clopidogrel 75 mg [sau un inhibitor alternativ P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pentru 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru subiecții cu clearance-ul creatininei 30 – 49 ml/minut) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă.

Grupul 3 a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pentru 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.

Criteriul de evaluare primar de siguranță, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și la 167 (24,0%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și respectiv, grupul 3 (RR 0,59; ÎI 95% 0,47-0,76; $p < 0,001$, și, respectiv, RR 0,63; ÎI 95% 0,50-0,80; $p < 0,001$). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienți din grupul 1, grupul 2 și, respectiv, grupul 3. Ambele regimuri de tratament cu rivaroxaban au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor de hemoragie semnificativă clinic comparativ cu regimul de tratament cu AVK la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Criteriul de evaluare primar al PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranța. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populație de pacienți sunt limitate.

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 acute și al EP acute și prevenirea recurenței acestora.

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

În studiul Einstein Extension au fost studiați 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 letală 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 a 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 letală sau fără evoluție letală.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 6), 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); 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 6: 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 7) 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 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 ($P = 0,082$

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

Populația de studiu	4832 pacienți cu o EP acută simptomatică	
	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 8).

Tabelul 8: 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	
	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 rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

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

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

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 9) 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 9: 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 10), 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 10: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III Einstein Choice

Populația de studiu	3396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție a tromboembolismului venos recurent		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1127	ASA 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 rivaroxabanului comparativ cu terapia anticoagulantă standard de îngrijire, în practica clinică.

Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și de mortalitate de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile de bază ale pacienților, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurentă și mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (Î 95% 0,40-1,50), 0,91 (Î 95% 0,54-1,54) și, respectiv, 0,51 (Î 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 (Î 95% 0,40 - 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (Î 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 (Î 95% 0,23 - 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (Î 95% 0,67 - 1,17) pentru hemoragiile gastro-intestinale, de 0,44 (Î 95% 0,26 - 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (Î 95% 0,31 - 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

Copii și adolescenți

Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții copii și adolescenți

Au fost studiați în total 727 copii cu TEV acută confirmată, dintre care la 528 s-a administrat rivaroxaban, în cadrul a 6 studii pediatrice multicentrice în regim deschis. Administrarea de doze ajustate pe baza greutateii corporale la pacienți cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 18 ani a determinat o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, după cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi pct. 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu comparator activ, în regim deschis, multicentric, efectuat la 500 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la naștere până la < 18 ani) cu TEV acută confirmată. Au fost 276 copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și 54 copii cu vârsta < 2 ani.

TEV de referință a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți în grupul comparator), tromboză de venă cerebrală și sinusală (TVCS; 74/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți în grupul comparator) și toate celelalte, incluzând TVP și EP (non-TEV-CVC; 171/335 pacienți în grupul rivaroxaban, 84/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă formă de prezentare a trombozei de referință la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-TEV-CVC la 211 copii (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost TVCS la 48 copii (47,5%) și, respectiv, 35 copii (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost TEV-CVC la 37 copii (68,5%). Nu au fost copii cu TVCS cu vârsta mai mică de 6 luni în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu TVCS au avut o infecție la nivelul SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

TEV a fost provocată de factori de risc persistenți, tranzitorii sau atât persistenți, cât și tranzitorii la 438 copii (87,6%).

Pacienților li s-a administrat tratament inițial cu doze terapeutice de HNF, HGMM sau fondaparinux timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutateii corporale de rivaroxaban sau din grupul de comparație (heparine, AVK) pentru o perioadă de tratament de studiu principală de 3 luni (1 lună pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC). La sfârșitul perioadei de tratament de studiu principale, a fost repetat testul de imagistică în scop diagnostic care a fost efectuat la momentul inițial, dacă era fezabil din punct de vedere clinic. Tratamentul de studiu putea fi oprit la acest moment sau putea fi continuat la latitudinea Investigatorului, timp de până la 12 luni (pentru copiii < 2 ani cu TEV-CVC, timp de până la 3 luni) în total.

Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de TEV recurentă simptomatică. Criteriul final principal de siguranță a fost reprezentat de criteriul compus din hemoragie majoră și hemoragie non-majoră relevantă clinic (HNMRC). Toate criteriile finale de eficacitate și siguranță au fost supuse procedurii de adjudecare a unei comisii independente în regim orb față de alocarea la tratament. Criteriile finale de eficacitate și siguranță sunt prezentate în Tabelele 11 și 12 de mai jos.

TEV recurente au apărut la grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul comparator la 5 din 165 pacienți. Criteriul compus din hemoragie majoră și HNMRC a fost raportat la 10 din 329 pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 pacienți (1,9%) tratați cu medicamentul comparator. S-a raportat un beneficiu clinic net (TEV simptomatică recurentă plus evenimente de hemoragie majoră) în grupul cu rivaroxaban la 4 din 335 pacienți și în grupul de comparație la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea greutateii trombului la imagistica repetată la 128 din 335 pacienți cu tratament cu rivaroxaban și la 43 din 165 pacienți din grupul comparator. Aceste constatări au fost în general similare între grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu orice tratament de urgență a sângerării în grupul cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul comparator.

Tabelul 11: Rezultatele eficacității la sfârșitul perioadei principale de tratament

Eveniment	Rivaroxaban N=335*	Comparator N=165*
TEV recurentă (criteriu final principal de eficacitate)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, Î 95% 1,2% - 6,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorarea asimptomatică la imagistica repetată	5 (1,5%, Î 95% 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, Î 95% 1,6% – 7,6%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + deteriorare asimptomatică + nicio modificare la imagistica repetată	21 (6,3%, Î 95% 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, Î 95% 7,3% – 17,4%)
Normalizare la imagistica repetată	128 (38,2%, Î 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, Î 95% 19,8% - 33,0%)
Criteriu compus: TEV recurentă simptomatică + hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	4 (1,2%, Î 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, Î 95% 2,0% - 8,4%)
Embolie pulmonară letală sau neletală	1 (0,3%, Î 95% 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, Î 95% 0,0% – 3,1%)

*FAS= set complet de analiză, toți copiii care au fost randomizați

Tabelul 12: Rezultatele privind siguranța la sfârșitul perioadei principale de tratament

	Rivaroxaban N=329*	Comparator N=162*
Criteriu compus: Hemoragie majoră + HNMRC (criteriul final principal de siguranță)	10 (3,0%, Î 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, Î 95% 0,5% - 5,3%)
Hemoragie majoră	0 (0,0%, Î 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, Î 95% 0,2% - 4,3%)
Orice tratament de urgență a sângerării	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*SAF= setul de analiză privind siguranța, toți copiii care au fost randomizați și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicament de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între copii și adolescenți cu TEV și populația adultă cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare la copii și adolescenți cu TEV în comparație cu populația adultă cu TVP/PE. Vezi pct. 4.2 pentru mai multe informații privind administrarea Rivaroxaban Gemax Pharma 20 mg la copii și adolescenți.

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

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

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. Datorită ratei reduse de absorbție, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiții de repaus alimentar. Când comprimatele de rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creșteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, indicând o absorbție aproape completă și o biodisponibilitate crescută la administrarea pe cale orală. Rivaroxaban 15 mg și 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica rivaroxabanului este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiții de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de rivaroxaban 10 mg, 15 mg și 20 mg au evidențiat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută și rată de absorbție scăzută, pe măsură ce doza este crescută.

Variabilitatea farmacocineticii rivaroxabanului este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.

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.

Copii și adolescenți

Copiiilor li s-a administrat comprimatul de rivaroxaban în timpul hrănirii sau aportului alimentar sau imediat după și cu o porție obișnuită de lichid pentru a asigura administrarea fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate la copii. Nu sunt disponibile date de FC în urma administrării intravenoase la copii, astfel încât nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai crescute, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente.

Rivaroxaban 20 mg comprimate trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

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.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind legarea la proteinele plasmatice a rivaroxabanului, specifice copiilor. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. V_{se} estimat prin modelare FC populațională la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) după administrarea orală a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o

medie de 113 l pentru un subiect cu o greutate corporală de 82,8 kg.

Metabolizare și eliminare

La adulți, 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 morfolinonice 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.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date specifice la copii pentru metabolizare. Nu sunt disponibile date de FC după administrarea intravenoasă a rivaroxabanului la copii. CL estimat prin intermediul modelării FC populaționale la copii (interval de vârstă 0 până la < 18 ani) în urma administrării orale a rivaroxabanului depinde de greutatea corporală și poate fi descris cu o funcție alometrică, cu o medie de 8 l/oră pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile mediei geometrice pentru timpii de înjumătățire ($t_{1/2}$) pentru dispoziție, estimați prin intermediul modelării FC populaționale scad odată cu scăderea în vârstă și au variat de la 4,2 ore la adolescenți la aproximativ 3 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 - 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 - < 2 ani și, respectiv, mai puțin de 0,5 ani.

Gupe speciale de pacienți

Sex

La adulți, nu au existat diferențe farmacocinetice și farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienții de sex feminin și cei de sex masculin. O analiză exploratorie nu a indicat nicio diferență relevantă din punctul de vedere al expunerii la rivaroxaban între copiii de sex masculin și feminin.

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

La adulți, 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. La copii, dozele de rivaroxaban se stabilesc pe baza greutății corporale. O analiză exploratorie nu a indicat niciun impact relevant al statusului subponderal sau de obezitate asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

Diferențe interetnice

La adulți 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.

O analiză exploratorie nu a indicat diferențe interetnice relevante ale expunerii la rivaroxaban în rândul copiilor japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei în comparație cu populația respectivă, generală, de copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică

Pacienții cirofici adulți 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/farmacodinamic) mai pronunțat între concentrație și TP.

Rivaroxaban este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cirofici cu clasa Child Pugh B și C (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

La adulți 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).

Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/minut/1,73 m²).

Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții care primesc rivaroxaban 20 mg o dată pe zi pentru tratamentul TVP acute, 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 de 215 (22 - 535) și, respectiv, 32 (6 - 239) mcg/l.

La pacienții copii și adolescenți cu TEV acută, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutatei corporale, ducând la o expunere similară cu cea a pacienților adulți cu TVP cărora li s-a administrat 20 mg o dată pe zi, concentrațiile medii geometrice (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de dozare sunt rezumate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Statistici rezumate (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (mcg/l) în funcție de schema de administrare și vârstă

Intervale de timp								
O dată pe zi	N	12 – < 18 ani	N	6 -< 12 ani				
După 2,5-4 ore	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
După 20-24 ore	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				

De două ori pe zi	N	6 -< 12 ani	N	2 -< 6 ani	N	0,5 -< 2 ani		
După 2,5-4 ore	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
După 10-16 ore	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
De trei ori pe zi	N	2 -< 6 ani	N	Naștere -< 2 ani	N	0,5 -< 2 ani	N	Naștere -< 0,5 ani
După 0,5-3 ore	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
După 7-8 ore	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = o dată pe zi, b.i.d. = de două ori pe zi, t.i.d. = de trei ori pe zi, n.c. = nu s-a calculat
 Valorile situate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul statisticilor (LLOQ = 0,5 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară pentru copii și adolescenții cu vârsta până la 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 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 farmacologic al rivaroxabanului (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, 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.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată a tratamentului de până la 3 luni, începând cu ziua postnatală 4, arătând o creștere a hemoragiei peri-insulare fără legătură cu doza. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică la nivel de organ țintă.

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 04F530010:
Hipromeloză (tip 2910)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Galben amurg FCF, lac de aluminiu (E110)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru 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: 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, la expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

Acest medicament nu este indicat la copii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani și, prin urmare, un produs alternativ care conține rivaroxaban trebuie utilizat pentru prepararea unei forme farmaceutice potrivite din punct de vedere pediatric.

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

15060/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iulie 2023.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024