**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 27,90 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare galben-deschis, rotunde, biconvexe,cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL4” pe una din feţe şicu cealaltă faţă neinscripţionată.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

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

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

### 4.2 Doze şi mod de administrare

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

- *SCA*

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

Tratamentul trebuie evaluat regulat în mod individual pentru fiecare pacient, cântărind riscul de apariţie a evenimentelor ischemice faţă de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experienţa privind tratamentul până la 24 luni este limitată (vezi pct. 5.1).

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

- *BAC/BAP*

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

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

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

- *SCA, BAC/BAP*

*Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar*
La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de Rivaroxaban Accord 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.
Siguranța și eficacitatea rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu tratament antiplachetar dual a fost studiată la pacienții

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

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

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

*Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)*
Există posibilitatea unei anticoagulări neadecvate în timpul trecerii de la rivaroxaban la AVK. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reţinut că rivaroxaban poate contribui la o valoare crescută a INR.
La pacienţii la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0.
În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. La întreruperea administrării Rivaroxaban Accord, testarea valorii INR se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

*Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*
La pacienţii cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeţi administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii

administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracţionată administrată intravenos).

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

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

*Insuficienţă hepatică*
Rivaroxaban Accord este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2).

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

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

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

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Rivaroxaban Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.
Comprimatele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

*Zdrobirea comprimatelor*
La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Rivaroxaban Accord poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.
Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastrointestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenţie chirurgicală recentă

oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

Pentru tratamentul concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienţii cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) (vezi pct. 4.4).

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

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

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

La pacienții cu SCA, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în administrare concomitentă cu medicamentele antiplachetare AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel/ticlopidină.
La pacienții cu BAC/BAP cu risc crescut de evenimente ischemice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS.
La pacienți după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice, eficacitatea și siguranța rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu medicamentul antiplachetar AAS în monoterapie sau AAS plus clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, tratamentul antiplachetar dual cu clopidogrel trebuie să fie de scurtă durată, tratamentul antiplachetar dual pe termen lung trebuie evitat (vezi pct. 5.1).

Tratamentul concomitent cu alte medicamente plachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

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

<u>Risc hemoragic</u>
Similar utilizării altor anticoagulante, pacienţii care utilizează Rivaroxaban Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauţie în condiţii cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gingivală, gastrointestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban decât în cazul tratamentului cu unul sau două medicamente antiplachetare. Astfel, în plus faţă 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 declarate, pentru a fi astfel urmărite.

Aşa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.8).
Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situaţii excepţionale când cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, supradozarea şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, poate fi utilă măsurarea concentraţiei de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creşterea riscului de sângerare.
Se recomandă precauţie la utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentraţiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacţiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai glicoproteinei P (gp-P) şi în consecinţă pot creşte concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot duce la creşterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauţie deosebită dacă pacienţii sunt trataţi concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele 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 pacienţii cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5 și 5.1).
Pacienţilor trataţi cu rivaroxaban şi medicamente antiplachetare trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depăşeşte riscul de sângerare.

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

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecţiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina potențial complicaţii hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită şi reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronşiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii cu SCA și BAC/BAP:

- cu vârsta ≥ 75 ani, dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină. Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie evaluat în fiecare caz în parte, în mod regulat.
- cu greutate corporală mai mică (< 60 kg) dacă se administrează concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.
- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că
  acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul cu rivaroxaban (vezi pct 5.1).

Pacienţi cu cancer

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

Pacienţi cu proteze valvulare

Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienţi cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidenţieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienţi. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu accident vascular cerebral și/sau AIT în antecedente

*Pacienţi cu SCA*

Rivaroxaban 2,5 mg este contraindicat pentru tratamentul SCA la pacienţii cu accident vascular cerebral sau AIT în antecedente (vezi pct. 4.3). Au fost studiaţi câţiva pacienţi cu SCA și accident vascular cerebral sau AIT în antecedente, dar datele limitate cu privire la eficacitate, provenite de la aceşti pacienţi, indică faptul că aceşti pacienţi nu prezintă beneficii în urma tratamentului.

*Pacienţi cu BAC/BAP*

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

Pacienţi cu sindrom antifosfolipidic

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

Puncţie sau anestezie spinală/epidurală
Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncţiei spinale/epidurale la pacienţii trataţi cu medicamente antitrombotice pentru prevenţia complicaţiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariţie 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 puncţia epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienţii trebuie monitorizaţi frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzaţie de amorţeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncţie la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul şi tratamentul de urgenţă. Înaintea intervenţiei la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potenţialul beneficiu raportat la risc, la pacienţii care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienţii ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experienţă clinică, în aceste situaţii, privind utilizarea unei doze de Rivaroxaban 2,5 mg și a medicamentelor antiplachetare. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor din informațiile fabricantului privind prescrierea.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban şi realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncţiei spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncţia lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Recomandări privind dozele înainte şi după proceduri invazive şi intervenţii chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Accord 2,5 mg cu cel puţin 12 ore înainte de intervenţie, dacă este posibil, precum şi în funcţie de opinia clinică a medicului. Dacă pacientul trebuie supus unei intervenţii chirurgicale elective şi nu se doreşte efectul antiplachetar, administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie întreruptă, conform recomandărilor prezentate de fabricant în informaţiile privind prescrierea. Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgenţă al intervenţiei.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenţia chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru şi a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2)

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

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

Informaţii cu privire la excipienţi
Rivaroxaban Accord conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Este de aşteptat ca substanţele active, care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puţin concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 şi un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creştere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC şi o creştere de 1,4 ori a $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu claritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 şi gp-P, a determinat o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu eritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut.
La subiecţii cu insuficienţă renală uşoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creştere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. La subiecţii cu insuficienţă renală moderată, eritromicina a determinat o creştere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficienţa renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creştere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale $C_{max}$. Interacţiunea cu fluconazol este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

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

Anticoagulante
După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) şi rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activităţii anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influenţat farmacocinetica rivaroxaban.
Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudenţă deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare
Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) şi 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.

Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menţinere de 75 mg) nu a prezentat interacţiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creştere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienţi; această creştere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.
Se recomandă prudenţă în cazul în care pacienţii sunt trataţi concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) şi inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

Warfarină
Trecerea pacienţilor de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activităţii factorului Xa şi potenţialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influenţate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activităţii factorului Xa şi PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la $C_{min}$ de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influenţate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între warfarină şi rivaroxaban.

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

Alte tratamente concomitente
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic când rivaroxaban s-a administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al gp-P), atorvastatină (substrat al CYP3A4 şi gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă şi nu induce nicio izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.
Nu s-au observat interacţiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametrii de laborator
Parametrii de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificaţi conform previziunilor prin modul de acţiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialei toxicităţii asupra funcţiei de reproducere, riscului intrinsec de sângerare şi dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, rivaroxaban este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariţia sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Rivaroxaban are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacţii adverse cum sunt sincopa (frecvenţa: mai puţin frecvente) şi ameţelile (frecvenţa: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III ( vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fos 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 pacienţi studiaţi, doza zilnică totală şi durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă de tratament |
|---|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi la care se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului | 6097 | 10 mg | 39 zile |
| Prevenirea TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale | 3997 | 10 mg | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei | 6790 | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg | 21 luni |

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă de tratament |
|---|---|---|---|
| | | După cel puțin 6 luni:<br>10 mg sau 20 mg | |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 329 | Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară | 7750 | 20 mg | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi după un SCA | 10225 | 5 mg sau respectiv 10 mg,administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină | 31 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți cu BAC/BAP | 18244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie | 47 luni |
| | 3256** | 5 mg administrate concomitent cu AAS | 42 luni |

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

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

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

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6,8% dintre pacienți | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței | 23% dintre pacienți | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară | 28 la 100 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 per 100 pacient-ani# | 0,74 per 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.
*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse
# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacţiile adverse raportate la utilizarea rivaroxaban o la pacienți adulți și pacienți pediatrici, în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi în funcție de frecvenţă.

Frecvenţele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10.000 şi < 1/1000)
foarte rare (< 1/10.000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3: Toate reacţiile adverse raportate la pacienţii adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piaţă* * și în două studii clinice de fază II și în două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foare rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | | |
| Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare) | Trombocitoză (inclusiv creşterea numărului de trombocite)[A], Trombocitopenie | | | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | | |
| | Reacţie alergică, dermatită alergică, Angioedem şi edem alergic | | Reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | | |
| Ameţeli, cefalee | Hemoragie cerebrală şi intracraniană, sincopă | | | |
| **Tulburări oculare** | | | | |
| Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală) | | | | |
| **Tulburări cardiace** | | | | |
| | Tahicardie | | | |
| **Tulburări vasculare** | | | | |
| Hipotensiune arterială, hematom | | | | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | | |
| Epistaxis, hemoptizie | | | Pneumonie eozinofilică | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | | |
| Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie[A], diaree, vărsături[A] | Xerostomie | | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foare rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hepatobiliare** | | | | |
| Creştere a valorilor serice ale transaminazelor | Insuficienţă hepatică, Creştere a valorilor bilirubinemiei, creştere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline[A], creştere a valorilor plasmatice ale GGT[A] | Icter, Creştere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creştere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) | | |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | | |
| Prurit (incluzând cazuri mai puţin frecvente de prurit generalizat), erupţie cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată şi subcutanată | Urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson / necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | | |
| Durere la nivelul extremităţilor[A] | Hemartroză | Hemoragie musculară | | Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | | |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie şi menoragie[B]), insuficienţă renală (incluzând creşterea creatininei serice, creşterea ureei serice) | | | | Insuficienţă renală/insuficienţă renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Febră[A], edem periferic, scădere a tonusului şi energiei (incluzând fatigabilitate şi astenie) | Indispoziţie (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat[A] | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foare rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Investigaţii diagnostice** | | | | |
| | Creştere a LDH-uluiA, creştere a valorilor lipazeiA, creştere a valorilor amilazeiA | | | |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | | | | |
| Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie şi hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreţii la nivelul plăgiiA | | Pseudoanevrism vascularC | | |

A: observate în cazul prevenţiei TEV la pacienţii adulţi cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului
B: observate în cazul tratamentului TVP, EP şi prevenirea recurenţei foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani
C: observate mai puţin frecvent în cazul prevenţiei evenimentelor aterotrombotice la pacienţii după un SCA (urmare a unei intervenţii coronariene percutanate)
* S-a aplicat 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 reacţiilor adverse selectate

Din cauza modului farmacologic de acţiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice ţesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele şi severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcţie de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienţi, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată şi/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată şi/sau prelungită. Complicaţiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, ameţeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee şi şoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.
În urma utilizării rivaroxaban s-au raportat complicaţii cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment şi insuficienţa renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția complicaţiilor hemoragice sau a altor reacţii adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creşterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbţiei limitate.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).
În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbţia.

Abordarea terapeutică a sângerării
În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcţie de severitatea şi localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituţia de lichide sau tratamentul de susţinere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcţie de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.
În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent procoagulant specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui antidot procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experienţă clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienţii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcţie de ameliorarea sângerării. În funcţie 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 aşteptat ca sulfatul de protamină şi vitamina K să influenţeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experienţă limitată cu acid tranexamic şi nu există experienţă cu acid aminocaproic şi aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare ştiinţifică de beneficii şi nici experienţă cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antitrombotici, inhibitori direcţi ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

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

Efecte farmacodinamice
La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activităţii factorului Xa. Rivaroxaban influenţează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelaţie cu concentraţiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alţi reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat şi validat numai pentru cumarinice şi nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.
Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecţii adulţi sănătoşi (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX si X) şi un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX si 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 şi mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, faţă de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcţie de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentraţiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate şi siguranţă clinică
*SCA*
Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacităţii rivaroxaban pentru prevenirea decesului de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la subiecţii cu un SCA recent (infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST [STEMI], infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST [NSTEMI] sau angină instabilă [AI]). În studiul pivot dublu-orb ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15526 pacienţi au fost repartizaţi randomizat în raport de 1:1:1 la unul din trei grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg oral de două ori pe zi, 5 mg oral de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi administrat concomitent cu AAS în monoterapie sau cu AAS şi o tienopiridină (clopidogrel sau ticlopidină). Pacienţii cu SCA şi vârsta sub 55 de ani trebuiau să fie diagnosticaţi anterior fie cu diabet zaharat fie cu IM. Valoarea medie a timpului în care pacienţii s-au aflat în tratament a fost de 13 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de aproape 3 ani. Un procent de 93,2% dintre pacienţi au fost trataţi concomitent cu AAS plus tratament cu o tienopiridină, iar 6,8 % numai cu AAS. Printre pacienţii cărora li s-a administrat tratament cu două medicamente antiplachetare, 98,8 % au fost trataţi cu clopidogrel, 0,9% au fost trataţi cu ticlopidină şi 0,3% au fost trataţi cu prasugrel. Pacienţii au primit prima doză de rivaroxaban la cel puţin 24 ore şi la cel mult 7 zile (valoare medie 4,7 zile) după internarea în spital, dar cât mai rapid posibil după stabilizarea evenimentului SCA, incluzând procedurile de revascularizare şi atunci când terapia anticoagulantă parenterală ar trebui în mod normal să fie întreruptă.
Atât schemele terapeutice de rivaroxaban de 2,5 mg de două ori pe zi cât şi cele de 5 mg de două ori pe zi au fost eficace în reducerea frecvenţei evenimentelor CV, având la bază tratamentul antiplachetar standard. Schema terapeutică cu doze de rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi a redus mortalitatea şi există dovezi că doza mai mică prezintă riscuri mai scăzute de sângerare, ca urmare se recomandă tratamentul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi adulţi după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci.
Comparativ cu placebo, rivaroxaban a redus semnificativ criteriul de evaluare principal de eficacitate compus din decesul de cauză cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral. Beneficiul a fost dat de reducerea decesului de cauză CV şi IM şi a debutat rapid, având un efect constant al tratamentului pe întreaga perioadă de tratament (vezi Tabelul 4 şi Figura 1). De asemenea, criteriul de evaluare secundar (decesul de orice cauză, IM sau accidentul vascular cerebral) a fost redus semnificativ. O analiză suplimentară a arătat o reducere semnificativă nominală a ratelor de incidenţă a trombozei de stent comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). Ratele de incidenţă pentru criteriul de evaluare principal de siguranţă (evenimentele hemoragice majore TIMI nederminate de bypassul

aortocoronarian (non-CABG)) au fost mai mari la pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban decât la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6). Cu toate acestea, ratele de incidenţă au fost similare între rivaroxaban şi placebo în ceea ce priveşte componentele de evenimente hemoragice letale, hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope pe cale intravenoasă şi intervenţii chirurgicale pentru hemoragie în desfăşurare.
În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele de eficacitate la pacienţii la care se efectuează intervenţii coronariene percutanate (ICP). Rezultatele de siguranţă în acest grup de pacienţi la care se efectuează ICP au fost comparabile cu rezultatele de siguranţă generale.

Pacienţii cu nivelul ridicat al biomarkerilor cardiaci (troponină sau CK-MB) şi fără a prezenta un accident vascular cerebral anterior/AIT reprezintă 80% din populaţia studiată. Rezultatele pentru această populaţie de pacienţi au fost, de asemenea, comparabile cu rezultatele de eficacitate şi de siguranţă generale.

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

| **Populaţia de studiu** | **Pacienţi cu sindrom coronarian acut recent[a)]** | |
|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5.114 n(%)Riscul relativ (RR) (IÎ95%) valoarea-p [b)]** | **Placebo N=5.113 n (%)** |
| Deces de cauză cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral | 313 (6,1%)<br>0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020* | 376 (7,4%) |
| Deces de orice cauză, IM sau accident vascular cerebral | 320 (6,3%)<br>0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016* | 386 (7,5%) |
| Deces de cauză cardiovasculară | 94 (1,8%)<br>0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002** | 143 (2,8%) |
| Deces de orice cauză | 103 (2,0%)<br>0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002** | 153 (3,0%) |
| IM | 205 (4,0%)<br>0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229 (4,5%) |
| Accident vascular cerebral | 46 (0,9%)<br>1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562 | 41 (0,8%) |
| Tromboză de stent | 61 (1,2%)<br>0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033** | 87 (1,7%) |

a) populaţia cu intenţie de tratament modificată (populaţia cu intenţie de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)
b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank
* superior din punct de vedere statistic
** nominal semnificativ

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

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

a) populaţia cu intenţie de tratament modificată (populaţia cu intenţie de tratament, analiza totală pentru tromboza de stent)

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

****** nominal semnificativ

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

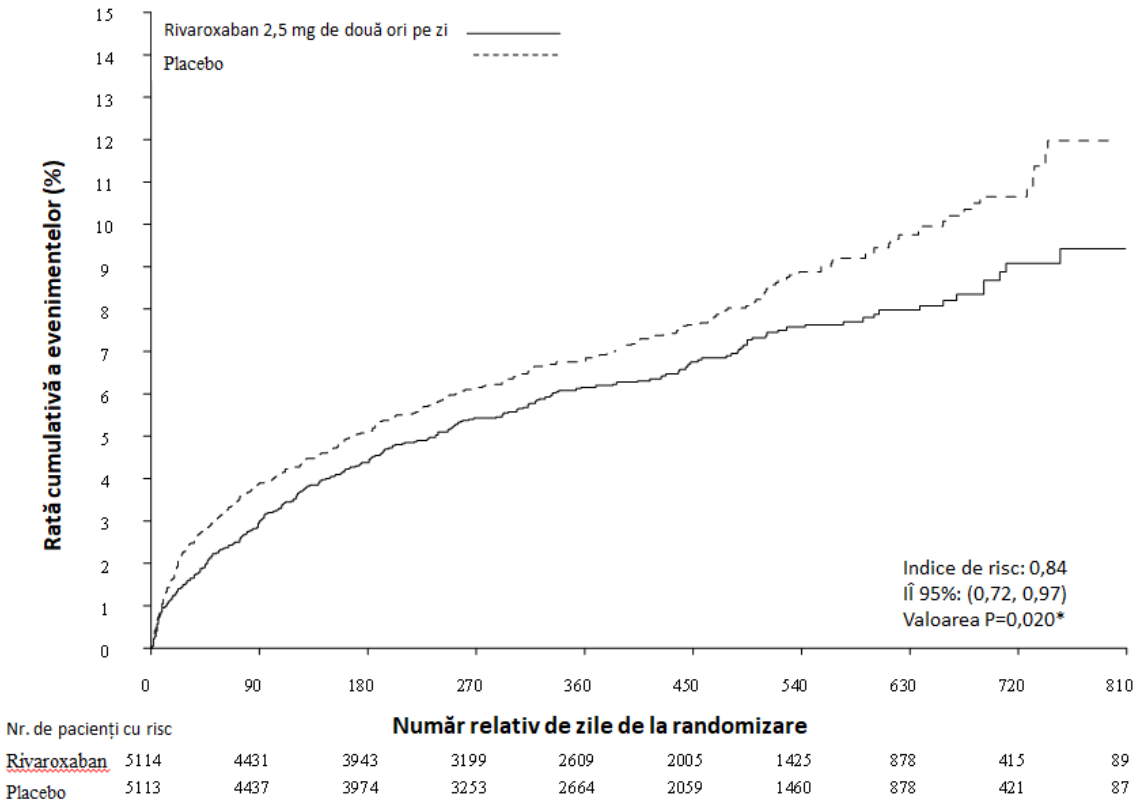
| **Populaţia de studiu** | **Pacienţi cu sindrom coronarian acut [a)]** | |
|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg, de două ori pe zi, N=5.115 n(%) RR (IÎ 95%) valoarea-p [b)]** | **Placebo N=5.125 n (%)** |
| Eveniment hemoragic major non-CABG TIMI* | 65 (1,3%)<br>3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001 | 19 (0,4%) |
| Eveniment hemoragic letal | 6 (0,1%)<br>0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2%) |
| Hemoragie intracraniană simptomatică | 14 (0,3%)<br>2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1%) |
| Hipotensiune arterială care necesită tratament cu medicamente inotrope intravenoase | 3 (0,1%) | 3 (0,1%) |
| Intervenţie chirurgicală pentru hemoragie în desfăşurare | 7 (0,1%) | 9 (0,2%) |
| Transfuzie cu 4 sau mai multe unităţi de sânge pe parcursul unei perioade de 48 ore | 19 (0,4%) | 6 (0,1%) |

a) populaţia de siguranţă, tratată

b) comparativ cu placebo; valoarea-p log-rank

* semnificativ din punct de vedere statistic

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




---

*BAC/BAP*

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

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

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

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

Criteriile de excludere au inclus necesitatea tratamentului antiplachetar dual sau a altui tratament antiplachetar care nu conține AAS sau a tratamentului anticoagulant oral și pacienți cu risc crescut de

hemoragie sau insuficienţă cardiacă cu fracție de ejecție < 30% sau Clasa NYHA III sau IV sau orice accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar în intervalul anterior de 1 lună sau orice antecedente de accident vascular hemoragic sau lacunar.

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

A existat o creștere semnificativă a criteriului de evaluare primar de siguranță (evenimente de hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate) la pacienții tratați cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat AAS 100 mg (vezi Tabelul 8).
Pentru criteriului de evaluare primar de eficacitate, beneficiul observat al rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus AAS 100 mg o dată pe zi în comparație cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost HR=0,89 (IÎ 95% 0,7-1,1) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (incidenţa 6,3% vs 7.0%) și HR=0,70 (IÎ 95% 0,6-0,8) la pacienții cu vârsta < 75 ani (3,6% vs 5,0%). Pentru hemoragia majoră conform definiției ISTH modificate, creșterea observată a riscului a fost HR=2,12 (IÎ 95% 1,5-3,0) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (5,2% vs 2,5%) și HR=1,53 (IÎ 95% 1,2-1,9) la pacienții cu vârsta < 75 ani (2,6% vs 1,7%).

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

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

| **Populația de studiu** | **Pacienți cu BAC/BAP [a)]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152** | | **AAS 100 mg o dată pe zi N=9126** | | | |
| | **Pacienţi cu evenimente** | **KM %** | **Pacienţi cu evenimente** | **KM %** | **HR (IÎ 95%)** | **Valoarea p [b)]** |
| Accident vascular cerebral, IM sau deces de cauză cardiovasculară (CV) | 379 (4,1%) | 5,20% | 496 (5,4%) | 7,17% | 0,76 (0,66;0,86) | p = 0,00004* |
| - Accident vascular cerebral | 83 (0,9%) | 1,17% | 142 (1,6%) | 2,23% | 0,58 (0,44;0,76) | p = 0,00006 |
| - IM | 178 (1,9%) | 2,46% | 205 (2,2%) | 2,94% | 0,86 (0,70;1,05) | p = 0,14458 |
| - Deces de cauză cardiovascular (CV) | 160 (1,7%) | 2,19% | 203 (2,2%) | 2,88% | 0,78 (0,64;0,96) | p = 0,02053 |

| **Populația de studiu** | **Pacienți cu BAC/BAP [a)]** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=9152** | | **AAS 100 mg o dată pe zi N=9126** | | | |
| | **Pacienţi cu evenimente** | **KM %** | **Pacienţi cu evenimente** | **KM %** | **HR (IÎ 95%)** | **Valoarea p [b)]** |
| Mortalitate de orice cauză | 313 (3,4%) | 4,50% | 378 (4,1%) | 5,57% | 0,82 (0,71;0,96) | |
| Ischemie acută de membru | 22 (0,2%) | 0,27% | 40 (0,4%) | 0,60% | 0,55 (0,32;0,92) | |

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

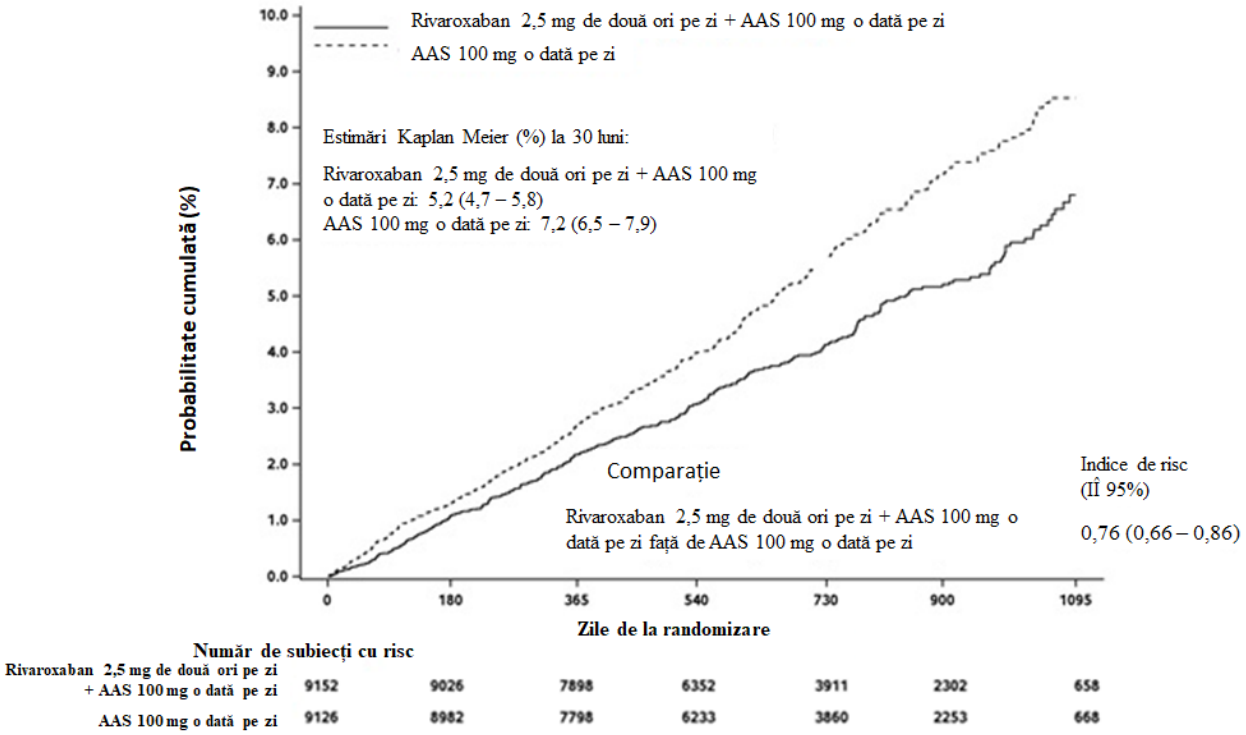
**Tabelul 8: Rezultatele de siguranță din studiul de fază III COMPASS**

| **Populația de studiu** | **Pacienți cu BAC/BAP [a)]** | | |
|---|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (risc cum. %)** | **AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (risc cum. %)** | **Indice de risc (IÎ 95%) Valoarea p [b)]** |
| Hemoragie majoră conform definiției ISTH modificate | 288 (3,9%) | 170 (2,5%) | 1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001 |
| - Hemoragie letală | 15 (0,2%) | 10 (0,2%) | 1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164 |
| - Hemoragie simptomatică în organ vital (non-letală) | 63 (0,9%) | 49 (0,7%) | 1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679 |
| - Hemoragie la nivelul locului intervenției chirurgicale care necesită reintervenție chirurgicală (non-letală, în afara unui organ vital) | 10 (0,1%) | 8 (0,1%) | 1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119 |
| - Hemoragie care necesită spitalizare (non-letală, în afara unui organ vital, care nu necesită reintervenție chirurgicală) | 208 (2,9%) | 109 (1,6%) | 1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001 |
| - Cu ședere peste noapte | 172 (2,3%) | 90 (1,3%) | 1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001 |
| - Fără ședere peste noapte | 36 (0,5%) | 21 (0,3%) | 1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983 |
| Hemoragie gastrointestinală majoră | 140 (2,0%) | 65 (1,1%) | 2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001 |

| Populația de studiu | Pacienți cu BAC/BAP [a)] | | |
|---|---|---|---|
| **Doza de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi, N=9152 n (risc cum. %)** | **AAS 100 mg o dată pe zi N=9126 n (risc cum. %)** | **Indice de risc (IÎ 95%) Valoarea p [b)]** |
| Hemoragie intracraniană majoră | 28 (0,4%) | 24 (0,3%) | 1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858 |

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

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




IÎ = interval de încredere

<u>Pacienții după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatice</u>
În studiul pivot de fază III în regim dublu-orb **VOYAGER PAD**, 6564 pacienți după procedura recentă de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, incluzând proceduri hibride) din cauza BAP simptomatice, au fost alocați aleator într-unul din două grupuri de tratament antitrombotic: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi sau AAS 100 mg o dată pe zi, în raport de 1:1. Pacienților li se putea administra suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi, timp de până la 6 luni. Obiectivul studiului a fost de a demonstra eficacitatea și siguranța rivaroxabanului plus AAS pentru prevenirea infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic, a decesului din cauză CV, a ischemiei acute a membrelor sau a amputației majore de etiologie vasculară la pacienți după procedurile recente de revascularizare reușite a membrului inferior din cauza BAP simptomatice. Au fost incluși pacienți cu vârsta ≥ 50 de ani cu BAP aterosclerotică la nivelul extremităților inferioare, moderată până la severă, documentată,

evidențiată prin toate din următoarele: clinic (de exemplu, limitări funcționale), anatomic (de exemplu, dovezi imagistice de BAP distală față de artera iliacă externă) și hemodinamic (indice gleznă-braț [ABI] ≤ 0,80 sau indice deget de la picior-braț [TBI] ≤ 0,60 pentru pacienții fără antecedente de revascularizare a membrelor sau ABI ≤ 0,85 sau TBI ≤ 0,65 pentru pacienții cu antecedente de revascularizare a membrelor inferioare). Au fost excluși pacienții care necesitau tratament antiplachetar dual > 6 luni sau orice tratament antiplachetar suplimentar altul decât AAS și clopidogrel sau tratament anticoagulant oral, precum și pacienții cu antecedente de hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral sau AIT, sau pacienții cu RFGe < 15 ml/minut.
Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta > 75 ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid). Cumulativ, la 53,0% dintre pacienți s-a administrat tratament de fond pe termen scurt cu clopidogrel, cu o durată mediană de 31 zile. Conform protocolului de studiu, tratamentul putea fi început imediat ce era posibil, dar nu mai târziu de 10 zile după o procedură de revascularizare de succes, de calificare și după asigurarea hemostazei.
Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi a fost superior din punct de vedere al reducerii rezultatului compus primar reprezentat de infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză CV, ischemie acută a membrelor și amputație majoră de etiologie vasculară în comparație cu AAS în monoterapie (vezi Tabelul 9). Rezultatul primar privind siguranța reprezentat de evenimentele de hemoragie majoră TIMI a fost crescut la pacienții tratați cu rivaroxaban și AAS, fără nicio creștere a hemoragiei letale sau intracraniene (vezi Tabelul 10).
Rezultatele secundare de eficacitate au fost testate în ordine prespecificată, ierarhică (vezi Tabelul 9).

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

| **Populația de studiu** | | **Pacienți după procedurile de revascularizare recente ale membrelor inferioare din cauza BAP simptomatice** [a)] | |
|---|---|---|---|
| **Dozele de tratament** | **Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 100 mg o dată pe zi N=3286 n (Risc cum. %)** [c)] | **AAS 100 mg o dată pe zi N=3278 n (Risc cum. %)** [c)] | **Indice de risc (IÎ 95%)** [d)] |
| **Rezultatul primar de eficacitate** [b)] | **508 (15,5%)** | **584 (17,8%)** | **0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043** [e)]***** |
| - IM | 131 (4,0%) | 148 (4,5%) | 0,88 (0,70; 1,12) |
| - Accident vascular ischemic | 71 (2,2%) | 82 (2,5%) | 0,87 (0,63; 1,19) |
| - Deces din cauză CV | 199 (6,1%) | 174 (5,3%) | 1,14 (0,93; 1,40) |
| - Ischemie acută a membrelor [f)] | 155 (4,7%) | 227 (6,9%) | 0,67 (0,55; 0,82) |
| - Amputație majoră de etiologie vasculară | 103 (3,1%) | 115 (3,5%) | 0,89 (0,68; 1,16) |
| **Rezultatul secundar de eficacitate** | | | |
| Revascularizare neplanificată a membrului de referință pentru ischemie recurentă a membrelor | 584 (17,8%) | 655 (20,0%) | 0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 [e)]* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Spitalizare pentru cauză coronariană sau periferică (oricare dintre membrele inferioare), de natură trombotică | 262 (8,0%) | 356 (10,9%) | 0,72 (0,62; 0,85)<br>p < 0,0001 [e]* |
| Mortalitatea din orice cauză | 321 (9,8%) | 297 (9,1%) | 1,08 (0,92; 1,27) |
| Evenimente TEV | 25 (0,8%) | 41 (1,3%) | 0,61 (0,37; 1,00) |

[a] setul de analiză cu intenție de tratament, analize primare, adjudecate ICAC
[b] criteriul compus reprezentat de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces din cauză CV (deces din cauză CV și cauză necunoscută a decesului), ALI și amputație majoră de etiologie vasculară
[c] se ia în considerare numai prima apariție a evenimentului aparținând rezultatului sub analiză în sfera de date de la un subiect
[d] HR (IÎ 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.
[e] Valoarea p unilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea clopidogrelului, cu tratamentul ca factor.
[f] ischemia acută de membru este definită ca agravare bruscă, semnificativă, a perfuziei membrelor, fie cu nou deficit de puls, fie necesitând intervenție terapeutică (adică tromboliză sau trombectomie, sau revascularizare urgentă) și ducând la spitalizare
* Reducerea rezultatului privind eficacitatea a fost superioară statistic.
ALI: ischemie acută de membru inferior; IÎ interval de încredere; IM: infarct miocardic; CV: cardiovascular; ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare

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

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hemoragie non-majoră relevantă clinic conform ISTH | 246 (7,6%) | 139 (4,3%) | 1,81 (1,47; 2,23) |

[a)] Setul de analiză privind siguranța (toți subiecții randomizați cu cel puțin o doză de medicament de studiu), ICAC: Comitetul Clinic Independent de Adjudecare
[b)] n = numărul de subiecți cu evenimente, N = numărul de subiecți cu risc, % = 100 * n/N, n/100p-ani = raportul numărului de subiecți cu evenimente de incident/timpul cu risc cumulativ
[c)] HR (IÎ 95%) se bazează pe modelul Cox al riscurilor proporționale stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul drept covariabilă unică.
[d)] Valoarea p bilaterală se bazează pe testul de rang logaritmic stratificat în funcție de tipul de procedură și utilizarea de clopidogrel, cu tratamentul ca factor

BAC cu insuficiență cardiacă

Studiul **COMMANDER HF** a inclus 5022 pacienți cu insuficiență cardiacă și boală arterială coronariană semnificativă (BAC) după o spitalizare cu insuficiență cardiacă decompensată (HF), pacienți care au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri de tratament: rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (N=2507) sau placebo, respectiv (N=2515). Durata totală medie a tratamentului in studiu a fost de 504 zile.
Pacienții trebuie să fi avut insuficiență cardiacă simptomatică timp de cel puțin 3 luni și fracție de ejecție ventriculară stângă (LVEF) de ≤40% în decurs de un an de la înrolare. La momentul inițial, fracția de ejecție mediană a fost 34% (IQR: 28-38%) și 53% dintre subiecți au fost cu clasele III sau IV NYHA.
Analiza primară a eficacității (de exemplu, compusul tuturor cauzelor de mortalitate, IM sau accident vascular cerebral) nu a evidențiat diferența statistică semnificativă între grupul cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și grupul placebo cu un RR =0,94 (95% IÎ 0,84 – 1,05), p=0,270. Pentru mortalitatea de toate cauzele nu a existat diferență între rivaroxaban și placebo în numărul de evenimente (rata evenimentelor pe 100 pacient-ani; 11,41 vs. 11,63, RR=0,98; 95% IÎ: 0,87 – 1,10; p=0,743). Rata evenimentelor pentru IM pe 100 pacient-ani (rivaroxaban vs placebo) a fost 2,08 vs 2,52 (RR= 0,83; 95% IÎ: 0,63 – 1,08; p=0,165) și pentru accident vascular cerebral rata evenimentelor pe 100 pacient-ani a fost 1,08 vs 1,62 (RR: 0,66; 95% IÎ: 0,47 - 0,95; p=0,023). Obiectivul primar de siguranță (de exemplu, compusul sângerării letale sau sângerare într-un spațiu critic cu potențial de dizabilitate permanentă) a apărut la 18 (0,7%) dintre pacienții din grupul de tratament cu rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi și la 23 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo, respectiv (RR=0,80 95% IÎ: 0,43 – 1,49; p=0,484). A existat o creștere semnificativă a sângerării majore (clasificare conform ISTH) în grupul care a primit rivaroxaban comparativ cu grupul placebo (rata evenimente pe 100 pacient-ani: 2,04 vs 1.21, RR 1,68; 95% IÎ: 1.18 - 2.39; p=0,003).
La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, efectele tratamentului pentru subgrupul din studiul COMPASS au fost similare cu cele ale întregii populații din studiu (vezi pct. Pacienți cu BAC/BAP*)*.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

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

majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime ($C_{max}$) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.
În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbţia este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 – 100 %) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente.
Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau $C_{max}$ ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg şi 10 mg.
Comprimatele de 2,5 mg şi 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente.
Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiţii de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastrointestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi $C_{max}$ la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este şi mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subţire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal faţă de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbţie scăzută şi o expunere la rivaroxaban corelată.
Biodisponibilitatea (ASC şi $C_{max}$) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporţional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile şi pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

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

Metabolizare şi eliminare
Din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală şi cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreţiei renale directe sub formă de substanţă activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreţiei renale active.
Rivaroxaban este metabolizat prin intervenţia CYP3A4, CYP2J2 şi a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părţii morfolinonice şi hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigaţiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) şi PRCM (proteina de rezistenţă faţă de cancerul mamar).
Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăseşte în plasma umană, fără metaboliţi majori sau activi prezenţi în circulaţie. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/h,

rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanţă cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbţie. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri şi cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

Grupuri speciale de pacienţi

*Sex*

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

*Pacienţi vârstnici*

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

*Greutate corporală diferită*

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

*Diferenţe interetnice*

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

*Insuficienţă hepatică*

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

*Insuficienţă renală*

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

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

Raport farmacocinetică/farmacodinamie
Raportul farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei)) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi 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 funcţie de reactivii diferiţi utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelelor stabilite la subiecţii sănătoşi.

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

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea potenţială şi toxicitatea juvenilă.
Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activităţii farmacodinamice a rivaroxaban. La şobolan, concentraţiile plasmatice crescute ale IgG şi IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.
Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor sau femelelor la şobolani. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, legată de modul de acţiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicaţii hemoragice). La concentraţii plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) şi o incidenţă crescută a malformaţiilor obişnuite şi modificări la nivelul placentei. În studiile pre şi postnatale la şobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

# 6. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910(vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)

Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/aluminiu transparente conţinând 28, 56, 98, 100, 168 sau 196 de comprimate filmate sau blistere doză unitară a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere opac alb din polipropilenă cu protecție pentru copii și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 30 sau 90 comprimate filmate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere filetat opac alb din polipropilenă cu fir continuu și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 500 de comprimate filmate.

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

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie 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 irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 2,5 mg.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/001-011

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 27,90 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare roz-deschis până la roz, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL1” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripţionată.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului (proteză totală a şoldului sau a genunchiului).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienţii cu EP instabili hemodinamic).

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

*Prevenirea TEV la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului*
Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrată pe cale orală, o dată pe zi. Doza iniţială trebuie administrată la 6 – 10 ore după intervenţia chirurgicală, cu condiţia ca hemostaza să fie restabilită.

Durata tratamentului depinde de riscul tromboembolic venos al fiecărui pacient; acest risc este determinat de tipul intervenţiei ortopedice.

- Pentru pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore la nivelul şoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni.
- Pentru pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Accord şi apoi să continue în ziua următoare, administrarea comprimatului o dată pe zi, conform orarului obişnuit.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP*
Doza recomandată pentru tratamentul iniţial al TVP sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP.
Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții, la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

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

| | **Perioada** | **Schema de administrare** | **Doza zilnică totală** |
|---|---|---|---|
| Tratamentul TVP, al EP și prevenirea recurenţei 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 recurenţei TVP și a EP | După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi | 10 mg sau 20 mg |

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21 pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet Rivaroxaban Accord 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 Accord pentru a se asigura administrarea a 30 mg de rivaroxaban pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obişnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

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

*Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban*
La pacienţii trataţi pentru TVP, EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea INR este ≤ 2,5.

La trecerea pacienţilor de la utilizarea AVK la utilizarea rivaroxaban, valorile Raportului Internaţional Normalizat (INR) vor fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un

etalon de măsură a activităţii anticoagulante a rivaroxaban şi, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

*Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)*
Pe parcursul trecerii de la rivaroxaban la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existenţa unei activităţi anticoagulante adecvate. Trebuie reţinut că rivaroxaban poate contribui la o valoare crescută a INR.
La pacienţii la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban. La întreruperea administrării Rivaroxaban Accord, testarea valorii INR se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

*Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*
La pacienţii cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeţi administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracţionată administrată intravenos).

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

Grupuri speciale de pacienţi
*Insuficienţă renală*
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ la acest grup de pacienţi. Prin urmare, Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

- Pentru prevenirea TEV la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) sau cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 – 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).
  La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min): pacienţii trebuie trataţi cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC şi nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 şi 5.2).
  Dacă doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

*Insuficienţă hepatică:*
Rivaroxaban Accord este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2).

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

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

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

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost stabilite.
Nu sunt disponibile date, prin urmare, Rivaroxaban Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale .
Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

*Zdrobirea comprimatelor*
La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Rivaroxaban Accord poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.

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

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastro-intestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenţie chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

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

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Risc hemoragic
Similar utilizării altor anticoagulante, pacienţii care utilizează Rivaroxaban Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru observarea semnelor de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauţie în condiţii cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

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

Aşa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de sângerare. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li se administrează rivaroxaban pentru prevenirea TEV după o intervenţie chirurgicală de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienţilor, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale şi prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei.
Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situaţii excepţionale când cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu supradozarea şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, poate fi utilă măsurarea concentraţiei de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), ducând la creşterea riscului de sângerare.
Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienții cu un clearance al creatininei de 15-29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentraţiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacţiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai glicoproteinei P (gp-P) şi în consecinţă pot creşte concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot duce la creşterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauţie deosebită dacă pacienţii sunt trataţi concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) şi inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

(ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienţii cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

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

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

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

Pacienţi cu proteze valvulare
Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienţi cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidenţieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienţi. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la aceşti pacienţi.

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

Intervenţii chirurgicale pentru fracturi de şold
În studiile clinice intervenţionale, eficacitatea şi siguranţa administrării rivaroxaban nu au fost studiate la pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale pentru fracturi de şold.

Pacienţii cu EP instabili hemodinamic sau pacienţii care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Rivaroxaban Accord nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracţionată în cazul pacienţilor cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost stabilite în aceste situaţii clinice.

Puncţie sau anestezie spinală sau epidurală
Realizarea rahianesteziei (anestezie spinală sau epidurală) sau a puncţiei spinale sau epidurale la pacienţii trataţi cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicaţiilor tromboembolice prezintă un risc de apariţie a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul apariţiei acestor evenimente poate fi crescut şi prin utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale á demeure sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor

care afectează hemostaza. De asemenea, riscul poate fi crescut în cazul puncţiilor epidurale sau spinale, traumatice sau repetate. Pacienţii trebuie monitorizaţi frecvent în vederea identificării semnelor şi simptomelor de tulburări neurologice (de exemplu senzaţie de amorţeală sau slăbiciune la nivelul membrului inferior, disfuncţii la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, se impun diagnosticul şi tratamentul de urgenţă. Înaintea intervenţiei la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare beneficiul potenţial în raport cu riscul, la pacienţii care primesc tratament anticoagulant sau la pacienţii care vor primi tratament anticoagulant în vederea profilaxiei trombotice.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban şi realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncţiei spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncţia lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2).
Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puţin 18 ore de la ultima administrare a rivaroxaban. Trebuie să treacă cel puţin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban.
Dacă se produce puncţia traumatică, administrarea rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 ore.

Recomandări privind dozele înainte şi după proceduri invazive şi intervenţii chirurgicale, altele decât intervenţiile chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului
Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Accord 10 mg cu cel puţin 24 ore înainte de intervenţie, dacă este posibil, precum şi în funcţie de opinia clinică a medicului.
Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgenţă al intervenţiei.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenţia chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru şi a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Pacienţi vârstnici
Înaintarea în vârstă poate duce la creşterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2).

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

Informaţii cu privire la excipienţi

Rivaroxaban Accord conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Inhibitori ai CYP3A4 şi ai glicoproteinei-P (gp-P)
Administrarea concomitentă de rivaroxaban şi ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creştere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,7 ori /1,6 ori a $C_{max}$ medie a rivaroxaban, cu o creştere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creşterea riscului de sângerare. În consecinţă, utilizarea rivaroxaban nu este recomandată la pacienţii la care se administrează tratament

sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai gp-P (vezi pct. 4.4).

Este de aşteptat ca substanţele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puţin concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 şi un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creştere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC şi o creştere de 1,4 ori a $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu claritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 şi gp-P, a determinat o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu eritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut.
La subiecţii cu insuficienţă renală uşoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creştere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. La subiecţii cu insuficienţă renală moderată, eritromicina a determinat o creştere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficienţa renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creştere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale $C_{max}$. Interacţiunea cu fluconazol este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

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

Anticoagulante
După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) şi rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activităţii anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influenţat farmacocinetica rivaroxaban.
Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudenţă deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare
Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) şi 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menţinere de 75 mg) nu a prezentat interacţiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creştere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienţi; această creştere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.
Se recomandă prudenţă în cazul în care pacienţii sunt trataţi concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) şi inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

ISRS/IRSN

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

Warfarină
Trecerea pacienţilor de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activităţii factorului Xa şi potenţialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influenţate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activităţii factorului Xa şi PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la $C_{min}$ de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influenţate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între warfarină şi rivaroxaban.

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

Alte tratamente concomitente
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban s-a administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al gp-P), atorvastatină (substrat al CYP3A4 şi gp-P) sau omeprazol (inhibitor de pompă de protoni). Rivaroxaban nu inhibă şi nu induce nicio izoformă majoră CYP de tipul CYP3A4.
Nu s-au observat interacţiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Parametrii de laborator
Parametrii de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificaţi conform previziunilor prin modul de acţiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialei toxicităţii asupra funcţiei de reproducere, riscului intrinsec de sângerare şi dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, rivaroxaban este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariţia sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, rivaroxaban este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament.

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

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Rivaroxaban are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat reacţii adverse cum sunt sincopa (frecvenţa: mai puţin frecvente) şi ameţelile (frecvenţa: frecvente) (vezi pct. 4.8).
Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Siguranţa utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fos 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 pacienţi studiaţi, doza zilnică totală şi durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă de tratament |
|---|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi la care se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului | 6097 | 10 mg | 39 zile |
| Prevenirea TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale | 3997 | 10 mg | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei | 6790 | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg<br>După cel puțin 6 luni:<br>10 mg sau 20 mg | 21 luni |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 329 | Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară | 7750 | 20 mg | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi după un sindrom coronarian acut (SCA) | 10225 | 5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină | 31 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi cu BAC/BAP | 18.244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie | 47 luni |
| | 3256** | 5 mg administrate concomitent cu AAS | 42 luni |

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

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienţii la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate” de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) şi 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 pediatrice și la adulți finalizate:**

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| Prevenirea TEV la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6,8% dintre pacienți | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții cu afecțiuni medicale | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței | 23% dintre pacienți | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară | 28 la 100 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 pacienţi cu BAC/BAP | 6,7 la 100 pacient-ani | 0,15 la 100 pacient-ani** |
| | 8,38 per 100 pacient-ani# | 0,74 per 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.
*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse
# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate în rezumat reacţiile adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la pacienți adulți și pacienți pediatrici în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi în funcție de frecvenţă.

Frecvenţele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
foarte rare ( < 1/10000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | | |
| Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare) | Trombocitoză (inclusiv creşterea numărului de trombocite)[A], Trombocitopenie | | | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | | |
| | Reacţie alergică, dermatită alergică, Angioedem şi edem alergic | | Reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | | |
| Ameţeli, cefalee | Hemoragie cerebrală şi intracraniană, sincopă | | | |
| **Tulburări oculare** | | | | |
| Hemoragie oculară (incluzând hemoragie conjunctivală) | | | | |
| **Tulburări cardiace** | | | | |
| | Tahicardie | | | |
| **Tulburări vasculare** | | | | |
| Hipotensiune arterială, hematom | | | | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | | |
| Epistaxis, hemoptizie | | | Pneumonie eozinofilică | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | | |
| Sângerare gingivală, hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (incluzând hemoragie rectală), dureri gastrointestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie[A], diaree, vărsături[A] | Xerostomie | | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hepatobiliare** | | | | |
| Creştere a valorilor serice ale transaminazelor | Insuficienţă hepatică, Creştere a valorilor bilirubinemiei, creştere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline[A], creştere a valorilor plasmatice ale GGT[A] | Icter, Creştere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creştere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) | | |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | | |
| Prurit (incluzând cazuri mai puţin frecvente de prurit generalizat), erupţie cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată şi subcutanată | Urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | | |
| Durere la nivelul extremităţilor[A] | Hemartroză | Hemoragie musculară | | Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | | |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie şi menoragie[B]), insuficienţă renală (incluzând creşterea creatininei serice, creşterea ureei serice) | | | | Insuficienţă renală/insuficienţă renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Febră[A], edem periferic, scădere a tonusului şi a energiei (incluzând fatigabilitate şi astenie) | Indispoziţie (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat[A] | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Investigaţii diagnostice** | | | | |
| | Creştere a LDH-ului[A], creştere a valorilor lipazei[A], creştere a valorilor amilazei[A] | | | |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | | | | |
| Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie şi hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreţii la nivelul plăgii[A] | | Pseudoanevrism vascular[C] | | |

A: observate în cazul prevenţiei TEV la pacienţii adulţi cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului
B: observate în cazul tratamentului TVP, EP şi prevenirea recurenţei foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani
C: observate, mai puţin frecvent în cazul prevenţiei evenimentelor aterotrombotice la pacienţi după un SCA (urmare a unei intervenţii coronariene percutanate)
* S-a aplicat 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 reacţiilor adverse selectate

Din cauza modului farmacologic de acţiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice ţesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele şi severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcţie de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută). Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienţi, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată şi/sau sub tratament concomitent cu alte medicamente ce influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4. „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată şi/sau prelungită. Complicaţiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, ameţeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau şoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.
În urma utilizării rivaroxaban s-au raportat complicaţii cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment şi insuficienţa renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj cu doze de până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie urmărit cu atenție pentru apariția complicaţiilor hemoragice sau a altor reacţii adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban de 50 mg sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creşterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbţiei limitate.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa) care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).
În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbţia.

Abordarea terapeutică a sângerării
În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcţie de severitatea şi localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, cum sunt compresia mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituţia de lichide sau tratamentul de susţinere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcţie de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.
În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui agent procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experienţă clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienţii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcţie de ameliorarea sângerării. În funcţie 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 aşteptat ca sulfatul de protamină şi vitamina K să influenţeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experienţă limitată cu acid tranexamic şi nu există experienţă cu acid aminocaproic şi aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare ştiinţifică de beneficii şi nici experienţă cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antitrombotici, inhibitori direcţi ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

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

Efecte farmacodinamice
La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activităţii factorului Xa.
Rivaroxaban influenţează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelaţie cu concentraţiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alţi reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat şi validat numai pentru cumarinice şi nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienţii supuşi unor intervenţii ortopedice majore, cele 5/95 centile pentru TP (Neoplastin) la 2 – 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 13 – 25 s (valorile bazale înaintea intervenţiei chirurgicale 12 – 15 s).
Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecţii adulţi sănătoşi (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX si X) şi un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX si 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 şi mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, faţă de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcţie de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentraţiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate şi siguranţă clinică
*Prevenirea TEV la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului*
Programul clinic al rivaroxaban a avut ca scop demonstrarea eficacităţii rivaroxaban în prevenirea TEV, şi anume tromboză venoasă profundă (TVP) proximală şi distală şi embolie pulmonară (EP), la pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare. Peste 9.500 pacienţi (7.050 pacienţi cu intervenţie chirurgicală pentru artroplastie totală de şold şi 2.531 pacienţi cu intervenţie chirurgicală pentru artroplastie totală de genunchi) au fost evaluaţi în studiile clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, din programul RECORD.
Tratamentul cu rivaroxaban în doză de 10 mg o dată pe zi, administrat nu mai devreme de 6 ore de la intervenţia chirurgicală, a fost comparat cu tratamentul cu enoxaparină în doză de 40 mg o dată pe zi, administrată după 12 ore de la intervenţia chirurgicală.
În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 4), rivaroxaban a redus în mod semnificativ incidenţa TEV totale (orice TVP simptomatice sau depistate la flebografie, EP fără evoluţie letală şi decese) şi TEV majore (TVP proximală, EP fără evoluţie letală şi decesul asociat cu TEV), reprezentând criterii de evaluare finale pre-definite de eficacitate primară şi secundară majoră. În plus, în toate cele trei studii, incidenţa TEV simptomatice (TVP simptomatică, EP fără evoluţie letală şi decesul asociat cu TEV) a fost mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat enoxaparină.
Criteriul de evaluare final principal privind siguranţa, hemoragia majoră, a prezentat incidenţe comparabile la pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban 10 mg comparativ cu enoxaparină 40 mg.

**Tabelul 4:** Rezultatele privind eficacitatea şi siguranţa din studiile clinice de fază III

| | RECORD 1 | | | RECORD 2 | | | RECORD 3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Populaţia de studiu | 4.541 pacienţi supuşi intervenţiilor de artroplastie totală de şold | | | 2.509 pacienţi supuşi intervenţiilor de artroplastie totală de şold | | | 2.531 pacienţi supuşi intervenţiilor de artroplastie totală de genunchi | | |
| Doza şi durata de tratament după intervenţie | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile | Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile | p | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 35 ± 4 zile | Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile | p | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile | Enoxaparină 40 mg o dată pe zi 12 ± 2 zile | p |
| TEV totală | 18 (1,1%) | 58 (3,7%) | <0,001 | 17 (2,0%) | 81 (9,3%) | <0,001 | 79 (9,6%) | 166 (18,9%) | <0,001 |
| TEV majoră | 4 (0,2%) | 33 (2,0%) | <0,001 | 6 (0,6%) | 49 (5,1%) | <0,001 | 9 (1,0%) | 24 (2,6%) | 0,01 |
| TEV simptomatică | 6 (0,4%) | 11 (0,7%) | | 3 (0,4%) | 15 (1,7%) | | 8 (1,0%) | 24 (2,7%) | |
| Hemoragii majore | 6 (0,3%) | 2 (0,1%) | | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) | | 7 (0,6%) | 6 (0,5%) | |

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

În plus faţă de programul de fază III RECORD, a fost efectuat un studiu de cohortă deschis, non-intervenţional, post-autorizare (XAMOS) la 17.413 pacienţi cărora li s-a efectuat o intevenţie chirurgicală ortopedică majoră la nivelul şoldului sau al genunchiului, pentru a compara rivaroxaban cu alte tromboprofilaxice farmacologice (standard de terapie) în practica medicala curentă. Evenimentul TEV simptomatic a apărut la 57 (0,6%) dintre pacienţii din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 8778) şi la 88 (1,0%) dintre pacienţii din grupul tratat cu standardul de terapie (n = 8635; *raportul riscurilor* 0,63; 95% IÎ 0,43 – 0,91; populaţia de siguranţă). Hemoragiile majore au apărut la 35 (0,4%) şi la 29 (0,3%) dintre pacienţii din grupurile tratate cu rivaroxaban şi cu standardul de terapie (*raportul riscurilor* 1, 10: 95% IÎ 0,67 – 1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanţă cu rezultatele studiilor pivot, randomizate .

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

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiaţi 3.449 pacienţi cu TVP acută pentru tratamentul TVP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP (pacienţii care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluşi din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcţie de opinia clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 studiaţi 4.832 pacienţi cu EP acută pentru tratamentul EP şi prevenţia recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcţie de evaluarea clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul iniţial 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 şi pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puţin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic (≥ 2,0). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menţinerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiaţi 1.197 pacienţi cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienţii care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcţie 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 aceleaşi criterii de evaluare (principal şi secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP non-fatală şi mortalitatea din orice cauză.
În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulante au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.
Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.
În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 5), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare principal de eficacitate (p < 0,0001 (testul de non-inferioritate); Raport de Risc (RR): 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (testul de superioritate)). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 ((IÎ 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală p = 0,027) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, şi 55,4%, 60,1% şi 62,8% din timp în cele 3, 6 şi respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată. În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relaţie clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurente (P = 0,932 pentru interacţiune). În treimea cea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (IÎ 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

| Populaţia de studiu | 3.449 pacienţi cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.731 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.718 |
| TEV recurentă simptomatică* | 36<br>(2,1%) | 51<br>(3,0%) |
| EP recurentă simptomatică | 20<br>(1,2%) | 18<br>(1,0%) |
| TVP recurentă simptomatică | 14<br>(0,8%) | 28<br>(1,6%) |

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

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
***** p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (superioritate)

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

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN PE**

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

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

b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0026 (non-inferioritate pentru un RRprespecificat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

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

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE**

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

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

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

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

| Populaţia de studiu | 1.197 pacienţi au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>6 sau 12 luni<br>N = 602 | Placebo<br>6 sau 12 luni<br>N = 594 |
| TEV recurentă simptomatică* | 8<br>(1,3%) | 42<br>(7,1%) |
| EP recurentă simptomatică | 2<br>(0,3%) | 13<br>(2,2%) |
| TVP recurentă simptomatică | 5<br>(0,8%) | 31<br>(5,2%) |

| | | |
|---|---|---|
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 1 (0,2%) | 1 (0,2%) |
| Evenimente hemoragice majore | 4 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Hemoragie non-majoră relevantă clinic | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi
* p < 0,0001 (superioritate); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

Populația de studiu: 3.396 pacienți au continuat tratamentul de prevenţie al tromboemboliei venoase recurente

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

* p<0,001(superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

[+] Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)
[++] Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

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

Într-un studiu post-autorizare, non-intervenţional, rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Rata evenimentelor pe 100 pacient-ani pentru evenimentele TEV/tromboembolice simptomatice/aparente clinic care au dus la spitalizare a variat între 0,64 (IÎ 95% 0,40–0,97) în Regatul Unit și 2,30 (IÎ 95% 2,11–2,51) pentru Germania. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,31 (IÎ 95% 0,23–0,42) pentru sângerare intracraniană, 0,89 (IÎ 95% 0,67–1,17) pentru sângerare gastrointestinală, 0,44 (IÎ 95% 0,26–0,74) pentru sângerare urogenitală și 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,54) pentru alte sângerări.

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

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

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

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbţia este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru doza cu comprimat de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau $C_{max}$ ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg şi 10 mg. Comprimatele de 2,5 mg şi 10 mg rivaroxaban pot fi administrate cu sau fără alimente. Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută. Acest fenomen este mai accentuat în condiţii de repaus alimentar decât după consumul de alimente. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%, cu excepţia zilei în care se desfăşoară intervenţia chirurgicală şi a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este crescută (70%).
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi $C_{max}$ la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este şi mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subţire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal faţă de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbţie scăzută şi o expunere la rivaroxaban corelată.
Biodisponibilitatea (ASC şi $C_{max}$) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporţional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile şi pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Raport farmacocinetică/farmacodinamie
Raportul farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi).

Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi 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 funcţie de reactivii diferiţi utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelelor stabilite la subiecţii sănătoşi. La pacienţi, valorile iniţiale ale factorului Xa şi TP au fost influenţate de intervenţia chirurgicală, rezultând o diferenţă în panta concentraţie – TP, între ziua succesivă intervenţiei chirurgicale şi starea de echilibru.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite în indicația prevenirii primare a TEV.

### 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea şi genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea juvenilă.
Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activităţii farmacodinamice a rivaroxaban. La şobolan, concentraţiile plasmatice crescute ale IgG şi IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.
Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor sau femelelor la şobolani. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, legată de modul de acţiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicaţii hemoragice). La concentraţii plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) şi o incidenţă crescută a malformaţiilor obişnuite şi modificări la nivelul placentei. În studiile pre şi postnatale la şobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

## 6. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910(vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/ aluminiu transparente conţinând 5, 10, 14, 28, 30, 98 sau 100 de comprimate filmate sau blistere doză unitară a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere opac alb din polipropilenă cu protecție pentru copii și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 30 sau 90 de comprimate filmate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere filetat opac alb din polipropilenă cu fir continuu și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 500 de comprimate filmate.

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

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie 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 irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. Nu este necesară alimentarea enterală imediat după administrarea de comprimate de 10 mg.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/012-023

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 20,92 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare roşie, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 5,00 mm, gravate cu „IL” pe una din feţe şi cu „2” pe cealaltă faţă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

*Adulţi*
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt insuficienţa cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienţii cu EP instabili hemodinamic).

*Copii și adolescenți*
Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

*Prevenirea accidentului vascular cerebral şi 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 Accord trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice depăşeşte riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Accord şi apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulți*
Doza recomandată pentru tratamentul iniţial al TVP sau EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului şi prevenirea recurenței TVP şi a EP.

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

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea rivaroxaban 20 mg o dată pe zi.

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

| | Perioada | Schema de administrare | Doza zilnică totală |
|---|---|---|---|
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenţei 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 recurenţei TVP și a EP | După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau<br>20 mg o dată pe zi | 10 mg<br>sau 20 mg |

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21, pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet Rivaroxaban Accord de iniţiere 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 Accord pentru a se asigura administrarea a 30 mg de rivaroxaban pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obişnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

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

*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*
Tratamentul cu Rivaroxaban Accord la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată pe baza greutății corporale.

- Greutatea cuprinsă între 30 și 50 kg:

se recomandă o doză de 15 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.

- Greutatea de 50 kg sau peste:

se recomandă o doză de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.-

- Pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 30 kg, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al altor medicamente care conțin rivaroxaban granule pentru suspensie orală disponibile pe piață.

Trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie analizată regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea dozei terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă.

*Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice, tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea Raportului Internaţional Normalizat (INR) este ≤ 3,0.
- Tratamentul pentru TVP, EP şi prevenirea recurenţei la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienți pediatrici:
  tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea INR este ≤ 2,5.

La trecerea de la utilizarea AVK la pacienţi la utilizarea rivaroxaban, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activităţii anticoagulante a rivaroxaban şi, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

*Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)*

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

La pacienţii la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban. La întreruperea administrării Rivaroxaban Accord, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

Pacienți pediatrici:

La copiii la care se efectuează trecerea de la Rivaroxaban Accord la AVK trebuie să continue administrarea Rivaroxaban Accord timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Accord programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Rivaroxaban Accord și AVK să continue până ce valoarea INR este ≥ 2,0. După oprirea administrării Rivaroxaban Accord, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

*Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*

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

*Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral*
Opriți Rivaroxaban Accord și administrați prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

Grupuri speciale de pacienţi
*Insuficienţă renală*

Adulți:
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ. Prin urmare, Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, pacienţii trebuie trataţi cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC şi nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 şi 5.2).
  Dacă 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți:
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 – 80 ml/min/1,73 $m^2$): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 $m^2$): administrarea Rivaroxaban Accord nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*
Rivaroxaban Accord este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh  B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2). Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

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

*Greutate corporală*
Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru adulți (vezi pct. 5.2)
Pentru pacienții pediatrici, doza este stabilită pe baza greutății corporale.

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

*Pacienţii supuşi cardioversiei*
Rivaroxaban Accord poate fi iniţiat sau continuat la pacienţii care necesită cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin echocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienţii netrataţi anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Accord ar trebui început cu cel puţin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Pentru toţi pacienţii, confirmarea că administrarea medicamentului Rivaroxaban Accord la pacient s-a realizat conform prescripţiei, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de iniţiere şi cele referitoare la durata tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienţii supuşi cardioversiei.

*Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent*
Există experienţă limitată cu doza redusă de rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (sau rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată [clearance de creatinină 30 – 49 ml/min]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. (vezi pct. 4.4 și 5.1).

*Copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Accord la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

Mod de administrare

*Adulți*
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.
Comprimatele trebuie administrate în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

*Zdrobirea comprimatelor*
La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Rivaroxaban Accord poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate zdrobite de Rivaroxaban Accord 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.
Comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice *(vezi pct. 5.2 și 6.6)*.

*Copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg*
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.
Pacientul trebuie sfătuit să înghită comprimatul cu lichid. Trebuie luat, de asemenea, cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după primirea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de

30 minute după doză, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a furniza o fracțiune dintr-o doză de comprimat.

*Zdrobirea comprimatelor*
Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, trebuie utilizate alte medicamente care conțin rivaroxaban granule pentru suspensie orală disponibile pe piață.
Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea sa cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.
Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastro-intestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenţie chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

Afecţiune hepatică asociată cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 5.2).

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Risc hemoragic
Similar utilizării altor anticoagulante, pacienţii care utilizează Rivaroxaban Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauţie în condiţii cu risc crescut de hemoragie.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus faţă de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a

hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru a detecta hemoragiile oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, putând fi astfel urmărite.

Aşa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de sângerare. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situaţii excepţionale când cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de ex. supradozarea şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, poate fi utilă măsurarea concentraţiei de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi
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.

Insuficienţă renală
La pacienţii adulți cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creşterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentraţiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).
Rivaroxaban Accord nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/ min/1,73 $m^2$), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Interacţiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai glicoproteinei P (gp-P) şi în consecinţă pot creşte concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creşterea 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 precauţie deosebită dacă pacienţii sunt trataţi concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic şi inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienţii cu risc de boală ulceroasă gastro-intestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

Alţi factori de risc hemoragic
Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienţi cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecţiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicaţii hemoragice (de exemplu boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită şi reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară

- bronşiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

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

Pacienţi cu proteze valvulare
Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienţi cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidenţieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienţi. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent

Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervenţional, ce a avut drept criteriul de evaluare primar să evalueze siguranţa la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populaţie de pacienţi sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienţii cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

Pacienţii cu EP instabili hemodinamic sau pacienţii care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Rivaroxaban Accord nu este recomandat drept alternativă la heparina nefracţionată în cazul pacienţilor cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost stabilite în aceste situaţii clinice.

Pacienţi cu sindrom antifosfolipidic

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

Puncţie sau anestezie spinală/epidurală
Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncţiei spinale/epidurale la pacienţii trataţi cu medicamente antitrombotice pentru prevenţia complicaţiilor tromboembolice prezintă un risc de apariţie a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot 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 puncţia epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienţii trebuie monitorizaţi frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzaţie de amorţeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncţie la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul şi tratamentul de urgenţă. Înaintea intervenţiei la nivelul canalului rahidian,

medicul trebuie să ia în considerare potenţialul beneficiu raportat la risc, la pacienţii care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienţii ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experienţă clinică, în aceste situaţii, privind utilizarea de rixaroxaban15 mg.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban şi realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncţiei spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncţia lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban 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 pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.
Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puţin de 2 x timpul de înjumătăţire plasmatică, de exemplu cel puţin 18 ore la pacienţii adulţi tineri şi 26 ore la pacienţii vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puţin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban. Dacă se produce puncţia 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 Accord. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

Recomandări privind dozele înainte şi după proceduri invazive şi intervenţii chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Accord 15 mg cu cel puţin 24 ore înainte de intervenţie, dacă este posibil, precum şi în funcţie de opinia clinică a medicului.
Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgenţă al intervenţiei.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenţia chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru şi a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Pacienţi vârstnici
Înaintarea în vârstă poate creşte riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

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

Informaţii cu privire la excipienţi

Rivaroxaban Accord conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4. trebuie luate în considerare pentru copii și adolescenți.

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

Este de aşteptat ca substanţele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puţin concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 şi un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creştere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC şi o creştere de 1,4 ori a $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu claritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 şi gp-P, a determinat o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu eritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut.
La subiecţii cu insuficienţă renală uşoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creştere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. La subiecţii cu insuficienţă renală moderată, eritromicina a determinat o creştere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficienţa renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creştere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale $C_{max}$. Interacţiunea cu fluconazol este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

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

Anticoagulante
După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) şi rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activităţii anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influenţat farmacocinetica rivaroxaban.
Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudenţă deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare
Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) şi 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menţinere de 75 mg) nu a prezentat interacţiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creştere semnificativă a

timpului de sângerare la un subgrup de pacienţi; această creştere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.
Se recomandă prudenţă în cazul în care pacienţii sunt trataţi concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) şi inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

Warfarină
Trecerea pacienţilor de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activităţii factorului Xa şi potenţialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influenţate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activităţii factorului Xa şi PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.
Dacă se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la $C_{min}$ de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influenţate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între warfarină şi rivaroxaban.

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

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

Parametrii de laborator
Parametrii de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificaţi conform previziunilor prin modul de acţiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialei toxicităţii

asupra funcţiei de reproducere, riscului intrinsec de sângerare şi a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, Rivaroxaban Accord este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariţia sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, Rivaroxaban Accord este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament.

Fertilitatea
Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilităţii. În cadrul unui studiu efectuat la masculi şi femele de şobolan nu s-au observat efecte asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Rivaroxaban are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. S-a raportat apariţia de sincopă (frecvenţă: mai puţin frecvente) şi ameţeală (frecvenţă: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Siguranţa utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

**Tabelul 1: Numărul de pacienţi studiaţi, doza zilnică totală şi durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă de tratament |
|---|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi la care se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului | 6097 | 10 mg | 39 zile |
| Prevenirea TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale | 3997 | 10 mg | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei | 6790 | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg<br>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 | 329 | Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară | 12 luni |

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă de tratament |
|---|---|---|---|
| anticoagulant standard | | cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi | |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară | 7750 | 20 mg | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi 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 pacienţi cu BAC/BAP | 18.244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie | 47 luni |
| | 3256** | 5 mg administrate concomitent cu AAS | 42 luni |

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

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

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

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6,8% dintre pacienți | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței | 23% dintre pacienți | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| 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 pacienţi cu BAC/BAP | 6,7 la 100 pacient-ani | 0,15 la 100 pacient-ani** |
| | 8,38 per 100 pacient-ani # | 0,74 per 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.
*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse
# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Frecvenţele reacţiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la pacienți adulți și pacienți pediatrici sunt prezentate in Tabelul 3 de mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi de frecvenţă.

Frecvenţele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
foarte rare ( < 1/10000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | | |
| Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare) | Trombocitoză (inclusiv creşterea numărului de trombocite)[A], Trombocitopenie | | | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | | |
| | Reacţie alergică, dermatită alergică, Angioedem şi edem alergic | | Reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | | |
| Ameţeli, cefalee | Hemoragie cerebrală şi intracraniană, sincopă | | | |
| **Tulburări oculare** | | | | |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală) | | | | |
| **Tulburări cardiace** | | | | |
| | Tahicardie | | | |
| **Tulburări vasculare** | | | | |
| Hipotensiune arterială, hematom | | | | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | | |
| Epistaxis, hemoptizie | | | Pneumonie eozinofilică | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | | |
| Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie[A], diaree, vărsături[A] | Xerostomie | | | |
| **Tulburări hepatobiliare** | | | | |
| Creştere a valorilor serice ale transaminazelor | Insuficiență hepatică, Creştere a valorilor bilirubinemiei, creştere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline[A], creştere a valorilor plamatice ale GGT[A] | Icter, Creştere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creştere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | | |
| Prurit (incluzând cazuri mai puţin frecvente de prurit generalizat), erupţie cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată şi subcutanată | Urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | | |
| Durere la nivelul extremităţilor[A] | Hemartroză | Hemoragie musculară | | Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | | |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie şi menoragie[B]), insuficienţă renală (inclusiv creşterea creatininei serice, creşterea ureei serice) | | | | Insuficienţă renală/insuficienţă renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Febră[A], edem periferic, scăderea tonusului şi a energiei (incluzând fatigabilitate şi astenie) | Indispoziţie (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat[A] | | |
| **Investigaţii diagnostice** | | | | |
| | Creşterea LDH-ului[A],creştere a valorilor lipazei[A], creşterea valorilor amilazei[A] | | | |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | | | | |
| Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie şi hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreţii la nivelul plăgii[A] | | Pseudoanevrism vascular[C] | | |

A: observate în cazul prevenţiei TEV la pacienţii adulţi cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului

B: observate în cazul tratamentului TVP, EP şi prevenirea recurenţei TVP, EP, foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani
C: observate mai puţin frecvent în cazul prevenţiei evenimentelor aterotrombotice la pacienţii după un SCA (urmare a unei intervenţii coronariene percutanate)
* S-a aplicat 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 reacţiilor adverse selectate
Din cauza modului farmacologic de acţiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice ţesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele şi severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcţie de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării"). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus faţă de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel urmărite.
Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienţi, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată şi/sau sub tratament concomitent ce influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic"). Sângerarea menstruală poate fi intensificată şi/sau prelungită. Complicaţiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, ameţeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau șoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.
În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicaţii cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment şi insuficienţa renală cauzată hipoperfuzie, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Copii și adolescenți
*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*
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 reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

La adulți s-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie urmărit cu atenție pentru apariția complicaţiilor hemoragice sau a altor reacţii adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). Datele disponibile provenite de la copii sunt limitate. În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg sau mai mult la adulți se preconizează un efect de limitare, fără creşterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbţiei limitate, însă nu sunt disponibile date pentru doze supraterapeutice la copii.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).
În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbţia.

Abordarea terapeutică a sângerării
În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore 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 adaptate în mod individual, în funcţie de severitatea şi localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituţie de lichide sau tratament de susţinere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcţie de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.
În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui agent procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experienţă clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la adulții și copiii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcţie de ameliorarea sângerării. În funcţie de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de aşteptat ca sulfatul de protamină şi vitamina K să influenţeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experienţă limitată cu acid tranexamic şi nu există experienţă cu acid aminocaproic şi aprotinină la la adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă. Nu există nici justificare ştiinţifică de beneficii şi nici experienţă cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antitrombotici, inhibitori direcţi ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

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

Efecte farmacodinamice
La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activităţii factorului Xa.
Rivaroxaban influenţează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelaţie cu concentraţiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alţi reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat şi validat numai pentru cumarinice şi nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.
La pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP şi al EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi şi în intervalul 15 - 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentraţii 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 şi pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.
La pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienţii trataţi cu 20 mg o dată pe zi şi în intervalul 10 - 50 s la pacienţii cu insuficienţă renală moderată trataţi cu 15 mg o dată pe zi. La concentraţii minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienţii trataţi cu 20 mg o dată pe zi între 12 - 26 s şi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată trataţi cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 s.
Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecţii adulţi sănătoşi (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX si X) şi un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX si 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 şi mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, faţă de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcţie de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentraţiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
TP (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu test cantitativ calibrat) indică o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile

plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimente privind siguranța.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară*

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară.

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 pacienţi au fost randomizaţi pentru a li se administra fie rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienţii cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min), fie warfarină titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienţii s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de până la 41 luni.

Un procent de 34,9% dintre pacienţi au fost trataţi cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost trataţi 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 şi embolia sistemică non-SNC. În populaţia per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienţi trataţi cu rivaroxaban (1,71% pe an) şi 241 trataţi cu warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; 95% IÎ, 0,66 la 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toţi pacienţii randomizaţi analizaţi în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 cu rivaroxaban (2,12% pe an) şi 306 cu warfarină (2,42% pe an) (RR 0,88; 95% IÎ, 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 afişate în Tabelul 4.

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

Ratele de incidenţă pentru criteriul de evaluare principal de siguranţă (evenimente hemoragice majore şi 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**

| • Populaţia de studiu | • Analize ITT de eficacitate la pacienţii cu fibrilaţie atrială non valvulară | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban<br>20 mg o dată pe zi<br>(15 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată)<br><br>Frecvenţa evenimentelor<br>(100 pacient-ani) | Warfarină<br>titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5<br>(intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)<br>Frecvenţa evenimentelor<br>(100 pacient-ani) | RR (ÎI 95%)<br>valoarea-p, test de superioritate |
| Accident vascular cerebral şi embolie sistemică non-SNC | 269<br>(2,12) | 306<br>(2,42) | 0,88<br>(0,74 - 1,03)<br>0,117 |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC şi deces de cauză vasculară | 572<br>(4,51) | 609<br>(4,81) | 0,94<br>(0,84 - 1,05)<br>0,265 |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară şi infarct miocardic | 659<br>(5,24) | 709<br>(5,65) | 0,93<br>(0,83 - 1,03)<br>0,158 |
| Accident vascular cerebral | 253<br>(1,99) | 281<br>(222) | 0,90<br>(0,76 - 1,07)<br>0,221 |
| Embolie sistemică non-SNC | 20<br>(0,16) | 27<br>(0,21) | 0,74<br>(0,42 - 1,32)<br>0,308 |
| Infarct miocardic | 130<br>(1,02) | 142<br>(1,11) | 0,91<br>(0,72 - 1,16)<br>0,464 |

**Tabelul 5: Rezultatele de siguranţă din studiul de fază III ROCKET AF**

| • Populaţia de studiu | • Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară[a)] | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban<br>20 mg o dată pe zi<br>(15 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată)<br><br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | Warfarină titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)<br><br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | RR (IÎ 95%)<br>valoarea-p |
| Evenimente hemoragice majore şi non-majore relevante clinic | 1475<br>(14,91) | 1449<br>(14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11)<br>0,442 |
| Evenimente hemoragice majore | 395<br>(3,60) | 386<br>(3,45) | 1,04 (0,90 - 1,20)<br>0,576 |
| Deces datorat hemoragiei* | 27<br>(0,24) | 55<br>(0,48) | 0,50 (0,31 - 0,79)<br>0,003 |
| Hemoragie la nivelul unui organ vital* | 91<br>(0,82) | 133<br>(1,18) | 0,69 (0,53 - 0,91)<br>0,007 |
| Hemoragie intracraniană* | 55<br>(0,49) | 84<br>(0,74) | 0,67 (0,47 - 0,93)<br>0,019 |
| Scăderea hemoglobinei* | 305<br>(2,77) | 254<br>(2,26) | 1,22 (1,03 - 1,44)<br>0,019 |
| Transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de masă eritrocitară sânge integral* | 183<br>(1,65) | 149<br>(1,32) | 1,25 (1,01 - 1,55)<br>0,044 |
| Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic | 1.185<br>(11,80) | 1.151<br>(11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)<br>0,345 |
| Alte cauze de deces | 208<br>(1,87) | 250<br>(2,21) | 0,85 (0,70 - 1,02)<br>0,073 |

a) Populaţia pentru analiza siguranţei, în tratament
* Semnificativ nominal

În plus faţă de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjudecarea centrală a rezultatelor, care au inclus evenimente tromboembolice și hemoragii majore. Au fost înrolaţi 6.704 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în condiții reale.
Scorul mediu $CHADS_2$ a fost de 1,9 și scorul HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii $CHADS_2$ și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.
Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 pe 100 pacienți/ani. A fost raportată hemoragie letală la 0,2 pe 100 pacienți/ani și hemoragie intracraniană la 0,4 pe 100 pacienți/ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 pe 100 pacienți/ani.
Aceste observații din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, non-intervențional rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 162.000 de pacienți din patru țări pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata evenimentelor pentru accidentul vascular ischemic a fost de 0,70 (IÎ 95% 0,44–1,13) pe 100 pacient-ani. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,43 (IÎ 95% 0,31–0,59) pentru sângerare intracraniană, 1,04 (IÎ 95% 0,65–1,66) pentru sângerare gastrointestinală, 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,53) pentru sângerare urogenitală și 0,40 (IÎ 95% 0,25–0,65) pentru alte sângerări.

Pacienţii supuşi cardioversiei
Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1.504 de pacienţi (trataţi anterior cu anticoagulant oral sau pacienţi naivi) cu fibrilaţie atrială non-valvulară, programaţi pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenţia evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (echocardiografie transesofagiană) (cu 1- 5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convenţională (cu cel puţin 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) şi deces de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienţi (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) şi la 5 pacienţi (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, IÎ 95% 0,15-1,73; populaţia ITT modificată). Criteriul de evaluare principal de siguranţă (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) şi la 4 (0,8%) pacienţi din grupul rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul AVK (n=499) (RR 0,76; IÎ 95% 0,21-2,67; populaţia evaluată pentru siguranţă). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate şi siguranţă comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban şi AVK, în cardioversie.

Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent
Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost efectuat pe 2.124 pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranţa a două regimuri de tratament cu rivaroxaban faţă de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienţii au fost în mod aleator distribuiţi într-o manieră 1:1:1 pe o durată de tratament de 12 luni. Pacienţii cu AVC/AIT în antecendente au fost excluși.
Grupul 1 de pacienţi a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienţii cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/min) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 de pacienţi 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 alt inhibitor P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienţii cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/min) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă. Grupul 3 de pacienţi a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioada de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.
Criteriul de evaluare primar de siguranţă, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16, 6%) și la 167 (24,0%) de pacienţi din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3 (RR 0,59; 95% IÎ 0,47-0,76; p<0,001, și RR 0,63; 95% IÎ 0,50-0,80; p<0,001, respectiv). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienţi 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 pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.
Criteriul de evaluare primar al Studiului PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranţa. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populaţie de pacienţi sunt limitate.

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

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiaţi 3.449 pacienţi cu TVP acută pentru tratamentul TVP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP (pacienţii care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluşi din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcţie de opinia clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 studiaţi 4.832 pacienţi cu EP acută pentru tratamentul EP şi prevenţia recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcţie de evaluarea clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 şi pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puţin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic (≥ 2,0). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menţinerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiaţi 1.197 pacienţi cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienţii care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcţie 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 aceleaşi criterii de evaluare (principal şi secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Obiectivul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală şi mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant 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 TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al obiectivului primar 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 ((IÎ 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală p = 0,027) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, şi 55,4%, 60,1%, şi 62,8% din timp în cele 3, 6, şi respectiv 12

luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relaţie clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurentă (P = 0,932 pentru interacţiune). În treimea cea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (IÎ 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

| Populaţia de studiu | 3.449 pacienţi cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.731 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.718 |
| TEV recurentă simptomatică* | 36<br>(2,1%) | 51<br>(3,0%) |
| EP recurentă simptomatică | 20<br>(1,2%) | 18<br>(1,0%) |
| TVP recurentă simptomatică | 14<br>(0,8%) | 28<br>(1,6%) |
| EP şi TVP simptomatice | 1<br>(0,1%) | 0 |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 4<br>(0,2%) | 6<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 139<br>(8,1%) | 138<br>(8,1%) |
| Evenimente hemoragice majore | 14<br>(0,8%) | 20<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi 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 faţă 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 de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((IÎ 95% = 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală p = 0,275). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, şi 57%, 62%, şi 65% din timp în cele 3, 6, şi respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relaţie clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurentă (P = 0,082 pentru interacţiune). În treimea cea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (IÎ 95%, 0,277 - 1,484).

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

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN PE**

| Populaţia de studiu | 4.832 pacienţi cu o EP acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.419 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.413 |
| TEV recurentă simptomatică* | 50<br>(2,1%) | 44<br>(1,8%) |
| EP recurentă simptomatică | 23<br>(1,0%) | 20<br>(0,8%) |
| TVP recurentă simptomatică | 18<br>(0,7%) | 17<br>(0,7%) |
| EP şi TVP simptomatice | 0 | 2<br>(<0,1%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 11<br>(0,5%) | 7<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 249<br>(10,3%) | 274<br>(11,4%) |
| Evenimente hemoragice majore | 26<br>(1,1%) | 52<br>(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 puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0026 (non-inferioritate pentru un RR premenţionat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE (vezi Tabelul 8)

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE**

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

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR premenţionat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 9) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce priveşte criteriul de evaluare final principal şi secundar de eficacitate. Pentru criteriul de evaluare principal de siguranţă (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidenţă nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienţii trataţi cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul de evaluare final secundar de siguranţă (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidenţiat rate mai crescute pentru pacienţii trataţi cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 9: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

| Populaţia de studiu | 1.197 pacienţi au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata tratamentului | Rivaroxaban[a)]<br>6 sau 12 luni<br>N = 602 | Placebo<br>6 sau 12 luni<br>N = 594 |
| TEV recurentă simptomatică* | 8<br>(1,3%) | 42<br>(7,1%) |
| EP recurentă simptomatică | 2<br>(0,3%) | 13<br>(2,2%) |
| TVP recurentă simptomatică | 5<br>(0,8%) | 31<br>(5,2%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 1<br>(0,2%) | 1<br>(0,2%) |
| Evenimente hemoragice majore | 4<br>(0,7%) | 0<br>(0,0%) |
| Hemoragie majoră şi non-majoră relevantă clinic | 32<br>(5,4%) | 7<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 10), atât rivaroxaban 20 mg, cât și 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește obiectivul 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 | 3.396 pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi<br>N=1.107 | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi<br>N=1.127 | ASA 100 mg o dată pe zi<br>N=1.131 |
| Durata medie a tratamentului [interval între cvartile] | 349 [189-362] zile | 353 [190-362] zile | 350 [186-362] zile |
| TEV recurentă simptomatică | 17<br>(1,5%)* | 13<br>(1,2%)** | 50<br>(4,4%) |
| EP recurentă simptomatică | 6<br>(0,5%) | 6<br>(0,5%) | 19<br>(1,7%) |
| TVP recurentă simptomatică | 9<br>(0,8%) | 8<br>(0,7%) | 30<br>(2,7%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 2<br>(0,2%) | 0 | 2<br>(0,2%) |
| TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC | 19<br>(1,7%) | 18<br>(1,6%) | 56<br>(5,0%) |
| Evenimente hemoragice majore | 6<br>(0,5%) | 5<br>(0,4%) | 3<br>(0,3%) |
| Hemoragie non-majoră relevantă clinic | 30<br>(2,7%) | 22<br>(2,0%) | 20<br>(1,8%) |
| TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net) | 23<br>(2,1%)+ | 17<br>(1,5%)++ | 53<br>(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 evenimentelele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolaţi 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranţa pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent şi de mortalitate de orice toate cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferenţe în caracteristicile de bază ale pacienţilor, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficienţa renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecţie a fost utilizată pentru a ajusta diferenţele

de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferenţele reziduale ar putea influenţa rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent şi mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (95% IÎ 0,40 - 1,50), 0,91 (95% IÎ 0,54 - 1,54) și respectiv 0,51 (95% IÎ 0,24 - 1,07).
Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, non-intervenţional, rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Rata evenimentelor pe 100 pacient-ani pentru evenimentele TEV/tromboembolice simptomatice/aparente clinic care au dus la spitalizare a variat între 0,64 (IÎ 95% 0,40–0,97) în Regatul Unit și 2,30 (IÎ 95% 2,11–2,51) pentru Germania. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,31 (IÎ 95% 0,23–0,42) pentru sângerare intracraniană, 0,89 (IÎ 95% 0,67–1,17) pentru sângerare gastrointestinală, 0,44 (IÎ 95% 0,26–0,74) pentru sângerare urogenitală și 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,54) pentru alte sângerări.

Copii și adolescenți
*Tratamentul TEV şi prevenirea recurenţei TEV la pacienţii pediatrici*
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 greutății 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 pediatrici (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, 85/165 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 fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutății corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (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 cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombice 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 la 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: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

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

*FAS = set complet de analiză, toți copiii randomizați

## Tabelul 12: Criterii finale de siguranță 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%, IÎ 95% 1,6% - 5,5%) | 3 (1,9%, IÎ 95% 0,5% - 5,3%) |
| Hemoragie majoră | 0 (0,0%, IÎ 95% 0,0% - 1,1%) | 2 (1,2%, IÎ 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 medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV în comparație cu grupele de pacienți adulți cu TVP/EP.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut
Într-un studiu sponsorizat de un investigator, multicentric deschis, randomizat, cu evaluare mascată a obiectivului final, rivaroxaban a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (pozitiv pentru toate cele 3 teste antifosfolipidice: lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost oprit prematur după includerea a 120 de pacienți, datorită unui numar 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/min) și 61 la warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimentele tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați la rivaroxaban (4 atacuri ischemice și 3 infarcte miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați la warfarină. Sângerări majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi pentru prevenţia evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.
Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime ($C_{max}$) se ating după 2-4 ore de la administrarea comprimatului.
În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbţia este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul la doza de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau $C_{max}$ ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg şi 10 mg. Datorită ratei reduse de absorbţie, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiţii de repaus alimentar. Când comprimatele de rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creşteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiţii de repaus alimentar, indicând o absorbţie completă şi o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Rivaroxaban 15 mg şi 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).
Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la 15 mg o dată pe zi în condiţii de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de rivaroxaban 10 mg, 15 mg şi 20 mg au evidenţiat proporţionalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută.
Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi $C_{max}$ la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de

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

*Copii și adolescenți*
Copiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală 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 sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. 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 15 mg comprimate trebuie luat în timpul hrănirii sau cu alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuţie
La adulți, legarea de proteinele plasmatice are valori crescute de aproximativ 92% - 95%, legarea fiind în principal de albumina serică. Volumul de distribuţie 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 şi eliminare
La adulți, din doza administrată de rivaroxaban, aproximativ 2/3 este supusă degradării metabolice, din care jumătate este eliminată ulterior pe cale renală şi cealaltă jumătate prin materii fecale. Treimea finală din doza administrată este supusă excreţiei renale directe sub formă de substanţă activă nemodificată în urină, în principal pe calea secreţiei renale active.
Rivaroxaban este metabolizat prin intervenţia CYP3A4, CYP2J2 şi a mecanismelor independente de sistemul enzimatic CYP. Degradarea oxidativă a părţii morfolinonice şi hidroliza legăturilor amidice reprezintă locurile majore de metabolizare. Pe baza investigaţiilor *in vitro*, rivaroxaban este un substrat al proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina-P) şi PRCM (proteina de rezistenţă faţă de cancerul mamar).
Rivaroxaban sub formă nemodificată este principalul compus care se regăseşte în plasma umană, fără metaboliţi majori sau activi prezenţi în circulaţie. Având un clearance sistemic de aproximativ 10 l/h, rivaroxaban poate fi clasificat ca o substanţă cu clearance scăzut. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea este limitată de viteza de absorbţie. Eliminarea din plasmă a rivaroxaban are loc cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 5 până la 9 ore la indivizii tineri şi cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 11 până la 13 ore la vârstnici.

*Copii și adolescenți*
Nu sunt disponibile date specifice 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 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

Grupuri speciale de pacienţi

*Sex*

La adulţi, nu au existat diferenţe farmacocinetice şi farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienţii de sex feminin şi 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.

*Pacienţi vârstnici*

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

*Greutate corporală diferită*

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

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.

*Diferenţe interetnice*

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

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 generală de copii și adolescenți respectivă.

*Insuficienţă hepatică*

Pacienţii cirotici adulți cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore ale farmacocineticii rivaroxaban (o creştere medie de 1,2 ori a ASC pentru rivaroxaban), aproximativ comparabilă cu grupul de control corespunzător, format din voluntari sănătoşi. La pacienţii cirotici cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child Pugh B), ASC medie pentru rivaroxaban a crescut semnificativ, de 2,3 ori, comparativ cu voluntarii sănătoşi. ASC pentru fracţiunea nelegată a crescut de 2,6 ori. De asemenea, aceşti pacienţi au avut o eliminare renală scăzută a rivaroxaban, similară pacienţilor cu insuficienţă renală moderată.

Nu există date la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Inhibarea activităţii factorului Xa a crescut cu un factor de 2,6 la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată comparativ cu voluntarii sănătoşi; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 2,1. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, rezultând un raport FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie) mai pronunţat între concentraţie şi TP.

Rivaroxaban este contraindicat la pacienţii cu afecţiune hepatică asociată cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasa Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3).

Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficiență hepatică.

*Insuficienţă renală*
La adulți s-a observat o creştere a expunerii la rivaroxaban, în corelaţie cu scăderea funcţiei renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) şi severă (clearance-ul creatininei (15 -29 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4; 1,5 şi respectiv 1,6 ori. Creşterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunţate. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activităţii factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5; 1,9 şi respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoşi; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3; 2,2 şi respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min.
Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să fie dializabil.
Utilizarea nu este recomandată la pacienţii cu clearance al creatininei <15 ml/min. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/min (vezi pct. 4.4).
Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 $m^2$).

Date de farmacocinetică la pacienţi
La pacienţii care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentraţia medie geometrică (90% interval de predicţie) la 2 - 4 ore şi la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentraţiile maxime şi minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) şi respectiv 32 (6 - 239) mcg/l.

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutății corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

| **Intervale de timp** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **O dată pe zi** | **N** | **12 -<18 ani** | **N** | **6 -<12 ani** | | | | |
| 2,5-4 ore post | 171 | 241,5 (105-484) | 24 | 229,7 (91,5-777) | | | | |
| 20-24 ore post | 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** | | |
| 2,5-4 ore post | 36 | 145,4 (46,0-343) | 38 | 171,8 (70,7-438) | 2 | NC | | |
| 10-16 ore post | 33 | 26,0 (7,99-94,9) | 37 | 22,2 (0,25-127) | 3 | 10,7 (NC-NC) | | |
| **De trei pri pe zi** | **N** | **2 -<6 ani** | **N** | **Naștere -<2 ani** | **N** | **0,5 -<2 ani** | **N** | **Naștere - <0,5 ani** |
| 0,5-3 ore post | 5 | 164,7 (108-283) | 25 | 111,2 (22,9-320) | 13 | 114,3 (22,9-346) | 12 | 108,0 (19,2-320) |
| 7-8 ore post | 3 | 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) |

NC = nu s-a calculat
Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

Raport farmacocinetică/ farmacodinamie

Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi 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 funcţie de reactivii diferiţi utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelelor stabilite la subiecţii sănătoşi.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea şi toxicitatea juvenilă.
Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activităţii farmacodinamice a rivaroxaban. La şobolan, concentraţiile plasmatice crescute ale IgG şi IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.
Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor sau femelelor la şobolani. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, legată de modul de acţiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicaţii hemoragice). La concentraţii plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) şi o incidenţă crescută a malformaţiilor obişnuite şi modificări la nivelul placentei. În studiile pre şi postnatale la şobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată 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. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

## 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/ aluminiu transparente conţinând 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 sau 100 comprimate filmate sau blistere doză unitară a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere opac alb din polipropilenă cu protecție pentru copii și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 30 sau 90 de comprimate filmate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere filetat opac alb din polipropilenă cu fir continuu și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 500 comprimate filmate.

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

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie 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 irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, 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.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/024-038

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 27,90 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare roşu-închis, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL3” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripţionată.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

*Adulţi*
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt insuficienţa cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în antecedente.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi. (Vezi pct.4.4. pentru pacienţii cu EP instabili hemodinamic).

*Copii şi adolescenți*
Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea peste 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

*Prevenirea accidentului vascular cerebral şi 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 Accord trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice depăşeşte riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat Rivaroxaban Accord şi apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi*
Doza recomandată pentru tratamentul iniţial al TVP acute sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP.

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

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Rivaroxaban Accord 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 TVP, EP și prevenirea recuirenţei TVP, 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 recurenţei TVP, EP | După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi | 10 mg sau 20 mg |

Pentru a sprijini trecerea de la doza de 15 mg la doza de 20 mg după ziua 21, pentru tratamentul TVP/EP, este disponibil un pachet Rivaroxaban Accord de iniţiere 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 Accord pentru a se asigura administrarea a 30 mg de rivaroxaban pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obişnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

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

*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*
Tratamentul cu Rivaroxaban Accord la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți este calculată pe baza greutății corporale.
- Greutatea de 50 kg sau peste:
  se recomandă o doză de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutatea cuprinsă între 30 și 50 kg:
  se recomandă o doză de 15 mg de rivaroxaban o dată pe zi. Aceasta este doza zilnică maximă.

- Pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 30 kg, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al altor medicamente care conțin rivaroxaban granule pentru suspensie orală disponibile pe piață.

Trebuie monitorizată greutatea copilului, iar doza trebuie analizată regulat. Acest lucru este necesar pentru a asigura menținerea dozei terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor de greutate corporală.

Tratamentul trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date la copii pentru a susține reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării terapiei după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescrierii. Pacientul trebuie să nu ia două doze pentru a compensa doza omisă.

*Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban*
- Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice, tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea Raportului Internaţional Normalizat (INR) este ≤ 3,0.
- Tratamentul TVP, EP şi prevenirea recurenţei la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienții copii și adolescenți:
  tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea INR este ≤ 2,5.

La trecerea pacienţilor de la AVK la rivaroxaban, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Determinarea INR nu este o metoda validata de măsurare a activităţii anticoagulante a rivaroxaban şi, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

*Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)*
Pe parcursul trecerii de la rivaroxaban la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existenţa unei activităţi anticoagulante adecvate. Trebuie reţinut că rivaroxaban poate contribui la o valoare crescută a INR.
La pacienţii la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban. La întreruperea administrării Rivaroxaban Accord, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

Pacienți pediatrici:
La copiii la care se efectuează trecerea de la Rivaroxaban Accord la AVK trebuie să continue administrarea Rivaroxaban Accord timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Rivaroxaban Accord programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Rivaroxaban Accord și AVK să continue până ce valoarea INR este ≥ 2,0. După oprirea administrării Rivaroxaban Accord, testarea INR poate fi fiabilă după 24 ore de la ultima doză (vezi mai sus și pct. 4.5).

*Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*
La pacienţii adulți și pacienții pediatrici cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeţi administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu, heparină nefracţionată administrată intravenos).

*Trecerea de la rivaroxaban la anticoagulante administrate parenteral*
Încetați administrarea de rivaroxaban și administrați prima doză de anticoagulant pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban.

Grupuri speciale de pacienţi
*Insuficienţă renală*
Adulți:
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie) la acest grup de pacienţi. Prin urmare, Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele:
- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP: pacienţii trebuie trataţi cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC şi nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 şi 5.2).
  Dacă doza recomandată este 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți:
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 – 80 ml/min/1,73 $m^2$): nu este necesară nicio ajustare a dozei, pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate la pacienți pediatrici (vezi pct. 5.2).
- La copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 $m^2$): administrarea Rivaroxaban Accord nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*
Rivaroxaban Accord este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2). Nu sunt disponibile date clinice privind copiii cu insuficienţă hepatică.

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

*Greutate corporală*
Nu sunt necesare ajustări ale dozei la adulți (vezi pct. 5.2).
Pentru pacienții pediatrici, doza este stabilită pe baza greutății corporale.

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

*Pacienţii supuşi cardioversiei*
Rivaroxaban Accord poate fi iniţiat sau continuat la pacienţii care necesită cardioversie.
Pentru cardioversia ghidată prin echocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienţii netrataţi anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Rivaroxaban Accord ar trebui început cu cel puţin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Pentru toţi pacienţii, confirmarea că administrarea medicamentului Rivaroxaban Accord la pacient s-a realizat conform prescripţiei, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de iniţiere şi de continuare a tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienţii supuşi cardioversiei.

*Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent*
Există experienţă limitată cu doza redusă de rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (sau rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată [clearance de creatinină 30 – 49 ml/min]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. (vezi pct. 4.4 și 5.1).

*Copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Rivaroxaban Accord la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

Mod de administrare

*Adulți*
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.
Comprimatele trebuie luate în timpul mesei (vezi pct. 5.2)

*Zdrobirea comprimatelor*
La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Rivaroxaban Accord poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate zdrobite de Rivaroxaban Accord 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.
Comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

*Copii și adolescenți cu greutatea de peste 50 kg*
Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.
Pacientul trebuie sfătuit să înghită comprimatul cu lichid. Trebuie luat, de asemenea, cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie luate la interval de aproximativ 24 ore.

În cazul în care pacientul scuipă imediat doza sau are vărsături în decurs de 30 minute după primirea dozei, trebuie administrată o doză nouă. Cu toate acestea, dacă pacientul are vărsături la mai mult de 30 minute după doză, doza nu trebuie administrată din nou și trebuie luată următoarea doză conform programării.

Comprimatul nu trebuie divizat în încercarea de a furniza o fracțiune dintr-o doză de comprimat.

*Zdrobirea comprimatelor*
Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, trebuie utilizate alte medicamente care conțin rivaroxaban granule pentru suspensie orală disponibile pe piață. Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat, atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin zdrobirea comprimatului de 15 mg sau 20 mg și amestecarea sa cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.
Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastro-intestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenţie chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

Afecţiune hepatică asociată cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 5.2).

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Risc hemoragic

Similar utilizării altor anticoagulante, pacienţii care utilizează Rivaroxaban Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauţie în condiţii cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus faţă 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 declarate, pentru a fi astfel urmărite.

Aşa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de sângerare. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situaţii excepţionale când cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, supradozarea şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, poate fi utilă măsurarea concentraţiei de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*
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.

Insuficienţă renală
La pacienţii adulți cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creşterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2). Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală trataţi concomitent cu alte medicamente care cresc concentraţiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).
Rivaroxaban Accord nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/ min/1,73 $m^2$), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Interacţiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai glicoproteinei P (gp-P) şi în consecinţă pot creşte concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creşterea 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 precauţie deosebită dacă pacienţii sunt trataţi 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 pacienţii cu risc de boală ulceroasă gastrointestinală poate fi luat în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi pct. 4.5).

Alţi factori de risc hemoragic
Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienţi cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:

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

Pacienți cu cancer
Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii.

Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar 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).

Pacienţi cu proteze valvulare
Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la pacienţi cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidenţieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienţi. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent
Datele clinice sunt disponibile dintr-un studiu intervenţional, ce a avut drept criteriu de evaluare primar să evalueze siguranţa la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent. Datele de eficacitate la această populaţie de pacienţi sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1). Nu există date disponibile pentru pacienţii cu accident vascular cerebral (AVC)/atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

Pacienţii cu EP instabili hemodinamic sau pacienţii care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Rivaroxaban Accord nu este recomandat drept alternativă la heparina nefracţionată în cazul pacienţilor cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost stabilite în aceste situaţii clinice.

Pacienţi cu sindrom antifosfolipidic

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

Puncţie sau anestezie spinală/epidurală
Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncţiei spinale/epidurale la pacienţii trataţi cu medicamente antitrombotice pentru prevenţia complicaţiilor tromboembolice prezintă un risc de apariţie a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot 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 puncţia epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienţii trebuie monitorizaţi frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu senzaţie de amorţeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncţie la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul şi tratamentul de urgenţă. Înaintea intervenţiei la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potenţialul beneficiu raportat la risc, la pacienţii care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienţii ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experienţă clinică, în aceste situaţii, privind utilizarea de rixaroxaban 20 mg.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban şi realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncţiei spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncţia lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban 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 pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnostic.
Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puţin de 2 x timpul de înjumătăţire plasmatică, de exemplu cel puţin 18 ore la pacienţii adulți tineri şi 26 ore la pacienţii vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puţin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban. Dacă se produce puncţia 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 Accord. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu durată scurtă de acțiune.

Recomandări privind dozele înainte şi după proceduri invazive şi intervenţii chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Accord 20 mg cu cel puţin 24 ore înainte de intervenţie, dacă este posibil, precum şi în funcţie de opinia clinică a medicului.
Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgenţă al intervenţiei.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenţia chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru şi a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Pacienţi vârstnici
Înaintarea în vârstă poate duce la creşterea riscului hemoragic (vezi pct. 5.2).

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

Informaţii cu privire la excipienţi

Rivaroxaban Accord conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu se cunoaște nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți. Datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute de la adulți și atenționările de la pct. 4.4. trebuie luate în considerare pentru copii și adolescenți.

Inhibitori ai CYP3A4 şi ai glicoproteinei-P (gp-P):
Administrarea concomitentă de rivaroxaban şi ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a determinat o creştere de 2,6 ori /2,5 ori a valorilor medii ale ASC la starea de echilibru pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,7 ori /1,6 ori a $C_{max}$ medie a rivaroxaban, cu o creştere semnificativă a efectelor farmacodinamice care pot duce la creşterea riscului de sângerare. În consecinţă, utilizarea rivaroxaban nu este recomandată la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi

posaconazol sau inhibitori ai proteazei HIV. Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai gp-P (vezi pct. 4.4).

Este de aşteptat ca substanţele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puţin concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 şi un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creştere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC şi o creştere de 1,4 ori a $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu claritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 şi gp-P, a determinat o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu eritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut.
La subiecţii cu insuficienţă renală uşoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creştere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. La subiecţii cu insuficienţă renală moderată, eritromicina a determinat o creştere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficienţa renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creştere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale $C_{max}$. Interacţiunea cu fluconazol este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

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

<u>Anticoagulante</u>
După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) şi rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activităţii anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influenţat farmacocinetica rivaroxaban.
Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudenţă deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

<u>AINS/inhibitori ai agregării plachetare</u>
Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) şi 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menţinere de 75 mg) nu a prezentat interacţiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creştere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienţi; această creştere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.
Se recomandă prudenţă în cazul în care pacienţii sunt trataţi concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) şi inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

<u>ISRS/IRSN</u>

La fel ca 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 asupra trombocitelor. În cazul utilizării concomitente în cadrul programului clinic cu rivaroxaban, au fost observate incidențe mai crescute numeric de hemoragii majore sau non-majore relevante clinic, în toate grupurile de tratament.

Warfarină
Trecerea pacienţilor de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activităţii factorului Xa şi potenţialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influenţate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activităţii factorului Xa şi PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.
Dacă se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la $C_{min}$ de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influenţate într-o mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între warfarină şi rivaroxaban.

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

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

Parametrii de laborator
Parametrii de coagulare (de exemplu, TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificaţi conform previziunilor prin modul de acţiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialei toxicităţii asupra funcţiei de reproducere, riscului intrinsec de sângerare şi a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, rivaroxaban este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariţia sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, rivaroxaban este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament.

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

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Rivaroxaban are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. S-a raportat apariţia de sincopă (frecvenţă: mai puţin frecvente) şi ameţeală (frecvenţă: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Siguranţa utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

**Tabelul 1: Numărul de pacienţi studiaţi, doza zilnică totală şi durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă a tratamentului |
|---|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi la care se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului | 6097 | 10 mg | 39 zile |
| Prevenirea TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale | 3997 | 10 mg | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei | 6790 | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg<br>După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg | 21 luni |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 329 | Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă a tratamentului |
|---|---|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară | 7750 | 20 mg | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi după un sindrom coronarian acut (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 pacienţi cu BAC/BAP | 18.244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie | 47 luni |
| | 3256** | 5 mg administrate concomitent cu AAS | 42 luni |

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

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

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

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6,8% dintre pacienți | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții cu afecțiuni medicale | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței | 23% dintre pacienți | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| 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 pacienţi cu BAC/BAP | 6,7 la 100 pacient-ani | 0,15 la 100 pacient-ani** |
| | 8,38 per 100 pacient-ani # | 0,74 per 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.
*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse
# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Frecvenţele reacţiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la pacienți adulți și pacienți pediatrici sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi de frecvenţă.

Frecvenţele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
foarte rare ( < 1/10000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Tabelul 3: Toate reacţiile adverse raportate la pacienţii adulți din studiile clinice de fază III sau în timpul utilizării după punerea pe piaţă* și în două studii clinice de fază II și două studii clinice de fază III la pacienți pediatrici**

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | | |
| Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare) | Trombocitoză (inclusiv creşterea numărului de trombocite)[A] Trombocitopenie | | | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | | |
| | Reacţie alergică, dermatită alergică, Angioedem şi edem alergic | | Reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | | |
| Ameţeli, cefalee | Hemoragie cerebrală şi intracraniană, sincopă | | | |
| **Tulburări oculare** | | | | |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală) | | | | |
| **Tulburări cardiace** | | | | |
| | Tahicardie | | | |
| **Tulburări vasculare** | | | | |
| Hipotensiune arterială, hematom | | | | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | | |
| Epistaxis, hemoptizie | | | Pneumonie eozinofilică | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | | |
| Gingivoragie, Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie[A], diaree, vărsături[A] | Xerostomie | | | |
| **Tulburări hepatobiliare** | | | | |
| Creştere a valorilor serice ale transaminazelor | Insuficienţă hepatică, Creştere a valorilor bilirubinemiei, creştere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline[A], creştere a valorilor plasmatice ale GGT[A] | Icter, Creştere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creştere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) | | |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | | |
| Prurit (incluzând cazuri mai puţin frecvente de prurit generalizat), erupţie cutanată tranzitorie, echimoză, hemoragie cutanată şi subcutanată | Urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | | |
| Durere la nivelul extremităţilor[A] | Hemartroză | Hemoragie musculară | | Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | | |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie şi menoragie[B]), insuficienţă renală (inclusiv creşterea creatininei plasmatice, creşterea ureei serice) | | | | Insuficienţă renală/insuficienţă renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante |

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Febră[A], edem periferic, scăderea tonusului şi a energiei (incluzând fatigabilitate şi astenie) | Indispoziţie (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat[A] | | |
| **Investigaţii diagnostice** | | | | |
| | Creşterea LDH-ului[A], creşterea valorilor lipazei[A], creşterea valorilor amilazei[A] | | | |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | | | | |
| Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie şi hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreţii la nivelul plăgii[A] | | Pseudoanevrism vascular[C] | | |

A: observate în cazul prevenţiei TEV la pacienţii adulţi cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului
B: observate în cazul tratamentului TVP, al EP şi prevenirea recurenţei foarte frecvent la femeile < 55 ani
C: observate mai puţin frecvent în cazul prevenţiei evenimentelor aterotrombotice la pacienţii după un SCA (urmare a unei intervenţii coronariene percutanate)
* S-a aplicat 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 reacţiilor adverse selectate
Din cauza modului farmacologic de acţiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice ţesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele şi severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcţie de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice hemoragii ale mucoaselor (de exemplu, epistaxis, gingivală, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus faţă de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi importantă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel urmărite. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienţi, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată şi/sau sub tratament concomitent ce influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată şi/sau prelungită. Complicaţiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, ameţeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau şoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei cum sunt angina pectorală sau durerea precordială.
În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicaţii cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment şi insuficienţa renală cauzate de hipoperfuzie, sau nefropatie

legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Copii și adolescenți
*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV*
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 valorilor bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creștere a valorilor 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 reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

La adulți, s-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția complicaţiilor hemoragice sau a altor reacţii 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 limitare, fără creşterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbţiei limitate, însă nu sunt disponibile date pentru doze supraterapeutice la copii.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban la adulți, însă nu s-a stabilit la copii (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).
În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbţia.

Abordarea terapeutică a sângerării
În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban 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 adaptate în mod individual, în funcţie de severitatea şi localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat un tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituţie de lichide sau tratament de susţinere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcţie de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.
În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui agent procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de

complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experienţă clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la la pacienţii adulți și copii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcţie de ameliorarea sângerării. În funcţie de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în coagulare vezi pct. 5.1).

Nu este de aşteptat ca sulfatul de protamină şi vitamina K să influenţeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experienţă limitată cu acid tranexamic şi nu există experienţă cu acid aminocaproic şi aprotinină la adulții cărora li se administrează rivaroxaban. Experiența provenită din utilizarea acestor medicamente la copiii cărora li se administrează rivaroxaban este inexistentă. Nu există nici justificare ştiinţifică de beneficii şi nici experienţă cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antitrombotici, inhibitori direcţi ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

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

Efecte farmacodinamice
La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activităţii factorului Xa.
Rivaroxaban influenţează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelaţie cu concentraţiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alţi reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat şi validat numai pentru cumarinice şi nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.
La pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP şi al EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi şi în intervalul 15 – 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentraţii 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 şi pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.
La pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienţii trataţi cu 20 mg o dată pe zi şi în intervalul 10 - 50 s la pacienţii cu insuficienţă renală moderată trataţi cu 15 mg o dată pe zi (valorile bazale erau: 12 - 26 s).
Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecţii adulţi sănătoşi (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX si X) şi un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX si 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 şi mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, faţă de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcţie de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentraţiile 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 plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice observate pentru rivaroxaban la copii). Trebuie luată în considerare limita inferioară a cuantificărilor atunci când se utilizează testul anti-Xa pentru a cuantifica concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu s-a stabilit niciun prag pentru eficacitate sau evenimentele privind siguranța.

Eficacitate şi siguranţă clinică
*Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară*
Programul clinic pentru rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară.
În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 pacienţi au fost randomizaţi pentru a li se administra fie rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienţii cu clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min), fie warfarină titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0). Valoarea mediană a timpului în care pacienţii s-au aflat în tratament a fost de 19 luni, iar durata globală a tratamentului a fost de până la 41 luni. Un procent de 34,9% dintre pacienţi au fost trataţi cu acid acetilsalicilic, iar 11,4% au fost trataţi cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Rivaroxaban a fost non-inferior comparativ cu warfarina pentru criteriul de evaluare final principal de eficacitate a accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice non-SNC.
În populaţia per-protocol aflată sub tratament, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienţi pe rivaroxaban (1,71% pe an) şi 241 pe warfarină (2,16% pe an) (RR 0,79; 95% IÎ, 0,66 la 0,96; P <0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toţi pacienţii randomizaţi analizaţi în conformitate cu ITT, evenimentele primare au avut loc la 269 pacienţi trataţi cu rivaroxaban (2,12% pe an) şi la 306 pacienţi trataţi cu warfarină (2,42% pe an) (RR 0,88; 95% IÎ, 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 afişate în Tabelul 4.
La pacienţii din grupul tratat cu warfarină, valorile INR au fost în intervalul terapeutic (2,0 - 3,0), o medie de 55% din timp (în medie, 58%; gama intercuartilic, 43 - 71). Efectul rivaroxaban nu diferă în funcţie de TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0) în cele patru intervale egale (P = 0,74 pentru interacţiune). În pătrimea cea mai mare faţă de centru, Riscul Relativ (RR) cu rivaroxaban, comparativ cu warfarina a fost 0,74 (95% IÎ, 0,49 - 1,12).
Ratele de incidenţă pentru criteriul de evaluare principal de siguranţă (evenimente hemoragice majore şi 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**

| • Populaţia de studiu | • Analize ITT de eficacitate la pacienţii cu fibrilaţie atrială non valvulară | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban<br>20 mg o dată pe zi<br>(15 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată)<br><br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | Warfarină<br>titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)<br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | RR (IÎ 95%)<br>valoarea-p, test de superioritate |
| Accident vascular cerebral şi embolie sistemică non-SNC | 269<br>(2,12%) | 306<br>(2,42%) | 0,88<br>(0,74 - 1,03)<br>0,117 |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC şi deces de cauză vasculară | 572<br>(4,51) | 609<br>(4,81) | 0,94<br>(0,84 - 1,05)<br>0,265 |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces de cauză vasculară şi infarct miocardic | 659<br>(5,24) | 709<br>(5,65) | 0,93<br>(0,83 - 1,03)<br>0,158 |
| Accident vascular cerebral | 253<br>(1,99) | 281<br>(2,22) | 0,90<br>(0,76 - 1,07)<br>0,221 |
| Embolie sistemică non-SNC | 20<br>(0,16) | 27<br>(0,21) | 0,74<br>(0,42 - 1,32)<br>0,308 |
| Infarct miocardic | 130<br>(1,02) | 142<br>(1,11) | 0,91<br>(0,72 - 1,16)<br>0,464 |

**Tabelul 5: Rezultatele de siguranţă din studiul de fază III ROCKET AF**

| • Populaţia de studiu | • Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară[a)] | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban<br>20 mg o dată pe zi<br>(15 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată)<br><br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | Warfarină titrată până la o valoare ţintă a INR de 2,5 (intervalul terapeutic 2,0 până la 3,0)<br><br>Frecvenţa evenimentelor (100 pacient-ani) | RR (IÎ 95%)<br>valoarea-p |
| Evenimente hemoragice majore şi non-majore relevante clinic | 1475<br>(14,91) | 1449<br>(14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11)<br>0,442 |
| Evenimente hemoragice majore | 395<br>(3,60) | 386<br>(3,45) | 1,04 (0,90 - 1,20)<br>0,576 |
| Deces datorat hemoragiei* | 27<br>(0,24) | 55<br>(0,48) | 0,50 (0,31 - 0,79)<br>0,003 |
| Hemoragie la nivelul unui organ vital* | 91<br>(0,82) | 133<br>(1,18) | 0,69 (0,53 - 0,91)<br>0,007 |
| Hemoragie intracraniană* | 55<br>(0,49) | 84<br>(0,74) | 0,67 (0,47 - 0,93)<br>0,019 |
| Scăderea hemoglobinei* | 305<br>(2,77) | 254<br>(2,26) | 1,22 (1,03 - 1,44)<br>0,019 |
| Transfuzia a 2 sau mai multe unităţi de masă eritrocitară sau sânge integral* | 183<br>(1,65) | 149<br>(1,32) | 1,25 (1,01 - 1,55)<br>0,044 |
| Evenimente hemoragice non-majore relevante clinic | 1185<br>(11,80) | 1151<br>(11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13)<br>0,345 |
| Alte cauze de deces | 208<br>(1,87) | 250<br>(2,21) | 0,85 (0,70 - 1,02)<br>0,073 |

a) Populaţia pentru analiza siguranţei, în tratament
* Semnificativ nominal

În plus faţă de studiul clinic de fază III ROCKET AF, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, de cohortă, non-intervențional, cu un singur braț, post-autorizare, observațional (XANTUS), cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele tromboembolice şi hemoragiile majore. Au fost înrolaţi 6.704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-SNC (sistem nervos central) în practica medicală curentă.
Scorul mediu $CHADS_2$ a fost de 1,9 și scorul HAS-BLED a fost de 2,0 în XANTUS, comparativ cu scorurile medii $CHADS_2$ și HAS-BLED de 3,5 și respectiv 2,8 în ROCKET AF.

Hemoragia majoră s-a produs la 2,1 per 100 pacienți/ani. A fost raportată hemoragie fatală la 0,2 per 100 pacienți/ani și hemoragie intracraniană la 0,4 per 100 pacienți ani. Accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 per 100 pacienți/ani.
Aceste observații din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, non-intervențional rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 162.000 de pacienți din patru țări pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata evenimentelor pentru accidentul vascular ischemic a fost de 0,70 (IÎ 95% 0,44–1,13) pe 100 pacient-ani. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,43 (IÎ 95% 0,31–0,59) pentru sângerare intracraniană, 1,04 (IÎ 95% 0,65–1,66) pentru sângerare gastrointestinală, 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,53) pentru sângerare urogenitală și 0,40 (IÎ 95% 0,25–0,65) pentru alte sângerări.

Pacienţii supuşi cardioversiei
Un studiu explorator, multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, cu evaluare externă mascată (X-VERT) a fost condus la 1.504 de pacienţi (trataţi anterior cu anticoagulant oral sau pacienţi naivi) cu fibrilaţie atrială non-valvulară, programaţi pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxaban cu AVK în doză ajustată (randomizare 2:1), pentru prevenţia evenimentelor cardiovasculare. A fost implementată strategia de cardioversie ghidată prin ETE (echocardiografie transesofagiană) (cu 1-5 zile de tratament anterior) sau strategia de cardioversie convenţională (cu cel puţin 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) şi deces de cauză cardiovasculară) s-a produs la 5 pacienţi (0,5%) din grupul rivaroxaban (n=978) şi la 5 pacienţi (1,0%) din grupul AVK (n=492; RR 0,50, IÎ 95% 0,15-1,73; populaţia ITT modificată). Obiectivul principal de siguranţă (hemoragia majoră) s-a produs la 6 (0,6%) şi la 4 (0,8%) pacienţi din grupul tratat cu rivaroxaban (n=988), respectiv din grupul tratat cu AVK (n=499) (RR 0,76; IÎ 95% 0,21-2,67; populaţia evaluată pentru siguranţă). Acest studiu explorator a demonstrat eficacitate şi siguranţă comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban şi AVK, în cardioversie.

Pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent
Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost desfășurat la 2.124 pacienţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară, care au necesitat angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent pentru boala aterosclerotică primară, în scopul de a evalua siguranţa a două regimuri de tratament cu rivaroxaban faţă de un regim de tratament cu antagonist de Vitamina K (AVK). Pacienţii au fost în mod aleator distribuiţi într-o manieră 1:1:1 pe o durată de tratament de 12 luni. Pacienţii cu AVC/AIT în antecedente au fost excluși.
Grupul 1 de pacienţi a fost tratat cu rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (rivaroxaban 10 mg o dată pe zi la pacienţii cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/min) în asociere cu un inhibitor P2Y12. Grupul 2 de pacienţi 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 alt inhibitor P2Y12] plus acid acetilsalicilic [AAS] în doză redusă), pe o perioadă de 1, 6 sau 12 luni, urmate de rivaroxaban 15 mg (sau rivaroxaban 10 mg pentru pacienţii cu clearance de creatinină 30 – 49 ml/min) o dată pe zi, în asociere cu AAS în doză redusă. Grupul 3 de pacienţi a fost tratat cu antagonist de Vitamina K (AVK) în doză ajustată, în asociere cu DTAP pe o perioada de 1, 6 sau 12 luni, urmate de AVK în doză ajustată plus AAS în doză redusă.
Criteriul de evaluare primar de siguranţă, reprezentat de evenimentele de hemoragie semnificativă clinic, s-a produs la 109 (15,7%), 117 (16, 6%) și la 167 (24,0%) de pacienţi din grupul 1, grupul 2 și respectiv grupul 3 (RR 0,59; 95% IÎ 0,47-0,76; p<0,001, și 0,63; 95% IÎ 0,50-0,80; p<0,001, respectiv). Criteriul de evaluare secundar (compus din evenimentele cardiovasculare, reprezentate prin deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) s-a produs la 41 (5,9%), 36 (5,1%), și 36 (5,2%) de pacienţi 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 pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară, care au necesitat o procedură de angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.
Criteriul de evaluare primar al Studiului PIONEER AF-PCI a fost să evalueze siguranţa. Datele de eficacitate (inclusiv evenimentele tromboembolice) la această populaţie de pacienţi sunt limitate.

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

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiaţi 3.449 pacienţi cu TVP acută pentru tratamentul TVP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP (pacienţii care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluşi din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcţie de opinia clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 studiaţi 4.832 pacienţi cu EP acută pentru tratamentul EP şi prevenţia recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcţie de evaluarea clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 şi pentru studiul EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat din administrarea de enoxaparină timp de cel puţin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic (≥ 2,0). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menţinerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiaţi 1.197 pacienţi cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienţii care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcţie 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 aceleaşi criterii de evaluare principal şi secundar de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin TVP recurentă sau EP letală sau non-letală. Obiectivul secundar de eficacitate a fost definit prin TVP recurentă, EP non-fatală şi mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau recurenței TVP sau a EP simptomatice non-letale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant 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 TVP recurentă sau EP letală sau non-letală.

În studiul EINSTEIN DVT (vezi Tabelul 6), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al obiectivului primar 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 ((IÎ 95% = 0,47 - 0,95), valoarea-p nominală p = 0,027) în favoarea rivaroxaban. Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, şi 55,4%, 60,1%, şi 62,8% din timp în cele 3, 6, şi respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relaţie clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurentă (P = 0,932 pentru interacţiune). În treimea cea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (IÎ 95%, 0,35 - 1,35).

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III E**INSTEIN **DVT**

| Populaţia de studiu | 3.449 pacienţi cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.731 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1.718 |
| TEV recurentă simptomatică* | 36<br>(2,1%) | 51<br>(3,0%) |
| EP recurentă simptomatică | 20<br>(1,2%) | 18<br>(1,0%) |
| TVP recurentă simptomatică | 14<br>(0,8%) | 28<br>(1,6%) |
| EP şi TVP simptomatice | 1<br>(0,1%) | 0 |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 4<br>(0,2%) | 6<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 139<br>(8,1%) | 138<br>(8,1%) |
| Evenimente hemoragice majore | 14<br>(0,8%) | 20<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile, suprapusă şi urmată de AVK
***** p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR premenţionat 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 faţă de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate (p = 0,0026 (testul de non-inferioritate); raportul de risc: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((IÎ 95%: 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală p = 0,275). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, şi 57%, 62%, şi 65% din timp în cele 3, 6 şi respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relaţie clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurentă (P = 0.082 pentru interacţiune). În treimea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (IÎ 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidenţă pentru criteriul de evaluare principal de siguranţă (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic), au fost uşor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405). Incidenţa pentru criteriul de evaluare secundar de siguranţă (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută

pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412) decât pentru grupul de tratament enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405) cu un risc relativ de 0,493 (IÎ 95%: 0,308 – 0,789).

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN PE**

| Populaţia de studiu | 4.832 pacienţi cu EP acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.419 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.413 |
| TEV recurentă simptomatică* | 50<br>(2,1%) | 44<br>(1,8%) |
| EP recurentă simptomatică | 23<br>(1,0%) | 20<br>(0,8%) |
| TVP recurentă simptomatică | 18<br>(0,7%) | 17<br>(0,7%) |
| EP şi TVP simptomatice | 0 | 2<br>(<0,1%) |
| EP letală/deces pentru care EP nupoate fi exclusă | 11<br>(0,5%) | 7<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 249<br>(10,3%) | 274<br>(11,4%) |
| Evenimente hemoragice majore | 26<br>(1,1%) | 52<br>(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 puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0026 (non-inferioritate pentru un RR premenţionat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE**

| Populaţia de studiu | 8.281 pacienţi cu TVP sau EP acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 4.150 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 4.131 |
| TEV recurentă simptomatică* | 86<br>(2,1%) | 95<br>(2,3%) |
| EP recurentă simptomatică | 43<br>(1,0%) | 38<br>(0,9%) |
| TVP recurentă simptomatică | 32<br>(0,8%) | 45<br>(1,1%) |
| EP şi TVP simptomatice | 1<br>(<0,1%) | 2<br>(<0,1%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 15<br>(0,4%) | 13<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 388<br>(9,4%) | 412<br>(10,0%) |
| Evenimente hemoragice majore | 40<br>(1,0%) | 72<br>(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 puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RRv premenţionat 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 cu un RR prespecificat de 0,771(IÎ 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru 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. riteriul 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 | 1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | |
|---|---|---|
| Dozele și durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>6 sau 12 luni<br>N = 602 | Placebo<br>6 sau 12 luni<br>N = 594 |
| TEV recurentă simptomatică* | 8<br>(1,3%) | 42<br>(7,1%) |
| EP recurentă simptomatică | 2<br>(0,3%) | 13<br>(2,2%) |
| TVP recurentă simptomatică | 5<br>(0,8%) | 31<br>(5,2%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 1<br>(0,2%) | 1<br>(0,2%) |
| Evenimente hemoragice majore | 4<br>(0,7%) | 0<br>(0,0%) |
| Hemoragie majoră și non-majoră relevantă clinic | 32<br>(5,4%) | 7<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 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 | 3.396 pacienți cu tratament continuu pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi<br>N=1.107 | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi<br>N=1.127 | ASA 100 mg o dată pe zi<br>N=1.131 |
| Durata medie a tratamentului [interval între cvartile] | 349 [189-362] zile | 353 [190-362] zile | 350 [186-362] zile |
| TEV recurentă simptomatică | 17<br>(1,5%)* | 13<br>(1,2%)** | 50<br>(4,4%) |
| EP recurentă simptomatică | 6<br>(0,5%) | 6<br>(0,5%) | 19<br>(1,7%) |
| TVP recurentă simptomatică | 9<br>(0,8%) | 8<br>(0,7%) | 30<br>(2,7%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 2<br>(0,2%) | 0 | 2<br>(0,2%) |
| TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC | 19<br>(1,7%) | 18<br>(1,6%) | 56<br>(5,0%) |
| Evenimente hemoragice majore | 6<br>(0,5%) | 5<br>(0,4%) | 3<br>(0,3%) |
| Hemoragie non-majoră relevantă clinic | 30<br>(2,7%) | 22<br>(2,0%) | 20<br>(1,8%) |
| TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net) | 23<br>(2,1%)+ | 17<br>(1,5%)++ | 53<br>(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 evenimentelele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolaţi 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranţa pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent şi de mortalitate de orice toate cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferenţe în caracteristicile de bază ale pacienţilor, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficienţa renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecţie a fost utilizată pentru a ajusta diferenţele

de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferenţele reziduale ar putea influenţa rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent şi mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (95% IÎ 0,40-1,50), 0,91 (95% IÎ 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% IÎ 0,24-1,07). Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, non-intervenţional, rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Rata evenimentelor pe 100 pacient-ani pentru evenimentele TEV/tromboembolice simptomatice/aparente clinic care au dus la spitalizare a variat între 0,64 (IÎ 95% 0,40–0,97) în Regatul Unit și 2,30 (IÎ 95% 2,11–2,51) pentru Germania. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,31 (IÎ 95% 0,23–0,42) pentru sângerare intracraniană, 0,89 (IÎ 95% 0,67–1,17) pentru sângerare gastrointestinală, 0,44 (IÎ 95% 0,26–0,74) pentru sângerare urogenitală și 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,54) pentru alte sângerări.

Copii și adolescenți
*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici*
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 greutății 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 pediatrici (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, 85/165 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 fondaparină timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra doze ajustate pe baza greutății corporale de rivaroxaban sau din clasa medicamentelor comparator (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 cu medicament comparator la 7 din 165 pacienți. A avut loc normalizarea poverii trombice 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 la 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: Criteriile finale de eficacitate la sfârșitul perioadei principale de tratament**

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

* FAS = set complet de analiză, toți copiii randomizați

**Tabelul 12: Criterii finale de siguranță 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%, 95% CI 1.6% - 5.5%) | 3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%) |
| Hemoragie majoră | 0 (0.0%, 95% CI 0.0% - 1.1%) | 2 (1.2%, 95% CI 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 medicație de studiu

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare măsură similar între grupele de pacienți pediatrici cu TEV și grupele de pacienți adulți cu TVP/EP, cu toate acestea, proporția subiecților cu orice sângerare a fost mai mare în grupele de pacienți pediatrici cu TEV în comparație cu grupele de pacienți adulți cu TVP/EP.

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

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi pentru prevenţia evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.
Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime ($C_{max}$) se ating după 2-4 ore de la administrarea comprimatului.

În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbţia este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul cu doza de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau $C_{max}$ ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg şi 10 mg. Datorită ratei reduse de absorbţie, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66%. Când comprimatele de rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creşteri ale valorilor medii ale ASC de 39% la compararea cu administrarea comprimatului în condiţii de repaus alimentar, indicând o absorbţie completă şi o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Rivaroxaban 15 mg şi 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).
Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiţii de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de rivaroxaban 10 mg, 15 mg şi 20 mg au evidenţiat proporţionalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută.
Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi $C_{max}$ la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este şi mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subţire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal faţă de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbţie scăzută şi o expunere la rivaroxaban corelată.
Biodisponibilitatea (ASC şi $C_{max}$) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă

administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporţional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile şi pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

*Copii și adolescenți*
Copiilor li s-a administrat rivaroxaban comprimate sau suspensie orală 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 sau granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală la copii. Nu s-a observat nicio diferență din punctul de vedere al absorbției între comprimate și granule pentru forma farmaceutică de suspensie orală. 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).

Distribuţie

La adulți, legarea de proteinele plasmatice are valori crescute de aproximativ 92% - 95%, legarea fiind în principal de albumina serică. Volumul de distribuţie 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 şi eliminare

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

*Copii și adolescenți*
Nu sunt disponibile date specifice 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 și 12 ani, până la 1,9 ore și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și respectiv mai puțin de 0,5 ani.

Grupuri speciale de pacienţi

*Sex*
La adulți, nu au existat diferenţe farmacocinetice şi farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic între pacienţii de sex feminin şi 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.

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

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

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

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 generală de copii și adolescenți respectivă.

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

*Insuficienţă renală*
La adulți s-a observat o creştere a expunerii la rivaroxaban, în corelaţie cu scăderea funcţiei renale evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară

(clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) şi severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban (ASC) au crescut de 1,4, 1,5 şi respectiv 1,6 ori. Creşterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunţate. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, inhibarea globală a activităţii factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 şi respectiv 2,0 ori comparativ cu voluntarii sănătoşi; prelungirea TP a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 şi respectiv 2,4 ori. Nu există date la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min.
Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să fie dializabil.
Utilizarea nu este recomandată la pacienţii cu clearance al creatininei <15 ml/min. Rivaroxaban trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu clearance al creatininei 15 – 29 ml/min (vezi pct. 4.4).
Nu sunt disponibile date clinice pentru copiii cu vârsta de 1 an sau peste cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 $m^2$).

Date de farmacocinetică la pacienţi

La pacienţii care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentraţia medie geometrică (90% interval de predicţie) la 2 - 4 ore şi la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentraţiile maxime şi minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) şi respectiv 32 (6 - 239) mcg/l.

La pacienții pediatrici cu TEV acut, cărora li se administrează rivaroxaban ajustat pe baza greutății corporale, ducând la o expunere similară cu cea de la pacienții adulți cu TVP cărora li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg o dată pe zi, mediile geometrice ale concentrațiilor (interval 90%) la intervale între momentele de recoltare reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în cadrul intervalului de administrare a dozelor sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Parametrii statistici rezumativi (media geometrică (interval de 90%)) ai concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la starea de echilibru (micrograme/l) în funcție de schema de administrare și vârstă**

| **Intervale de timp** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **O dată pe zi** | **N** | **12 - < 18 ani** | **N** | **6 -< 12 ani** | | | | |
| 2,5-4 ore post | 171 | 241,5 (105-484) | 24 | 229,7 (91,5-777) | | | | |
| 20-24 ore post | 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** | | |
| 2,5-4 ore post | 36 | 145,4 (46,0-343) | 38 | 171,8 (70,7-438) | 2 | n,c, | | |
| 10-16 ore post | 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** |
| 0,5-3 ore post | 5 | 164,7 (108-283) | 25 | 111,2 (22,9-320) | 13 | 114,3 (22,9-346) | 12 | 108,0 (19,2-320) |
| 7-8 ore post | 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) |

NC = nu s-a calculat
Valorile situate sub limita de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul parametrilor statistici (LLOQ = 0,5 micrograme/l).

Raport farmacocinetică/ farmacodinamie
Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi 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 funcţie de reactivii diferiţi utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ 3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelelor stabilite la subiecţii sănătoşi.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

### 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea şi toxicitatea juvenilă.
Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activităţii farmacodinamice a rivaroxaban. La şobolan, concentraţiile plasmatice crescute ale IgG şi IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.
Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor sau femelelor la şobolani. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, legată de modul de acţiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicaţii hemoragice). La concentraţii plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) şi o incidenţă crescută a malformaţiilor obişnuite şi modificări la nivelul placentei. În studiile pre- şi postnatale la şobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată 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. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

## 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/ aluminiu transparente conţinând 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 sau 100 comprimate filmate sau blistere doză unitară a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere opac alb din polipropilenă cu protecție pentru copii și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 30 sau 90 comprimate filmate.
Flacon din PEÎD cu sistem de închidere filetat opac alb din polipropilenă cu fir continuu și cu un tampon cu căptuşeală de etanşeizare prin inducţie. Mărime de ambalaj care conține 500 de comprimate filmate.

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

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie 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 irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, 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.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/040-053

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate
Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de 15 mg conţine rivaroxaban 15 mg.
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conţine rivaroxaban 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat de 15 mg conţine lactoză 20,92 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conţine lactoză 27,90 mg (sub formă de monohidrat), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Rivaroxaban Accord 15 mg: comprimate filmate de culoare roşie, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 5,00 mm, gravate cu „IL” pe una din feţe şi cu „2” pe cealaltă faţă.

Rivaroxaban Accord 20 mg: comprimate filmate de culoare roşu-închis, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL3” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripţionată.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienţii cu EP instabili hemodinamic).

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
*Tratamentul TVP*, tratamentul EP *şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP*
Doza recomandată pentru tratamentul iniţial al TVP sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP.

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

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau de EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care a apărut TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Rivaroxaban Accord 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 TVP, EP și prevenirea recurenţei TVP, 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 recurenţei TVP, 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 |

Pachetul de iniţiere a terapiei cu Rivaroxaban Accord de 4 săptămâni este dedicat pacienţilor care vor trece de la 15 mg de două ori pe zi la 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22 (vezi pct. 6.5).
Pentru pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, pentru care s-a luat decizia administrării de15 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, sunt disponibile alte mărimi de ambalaj, care conţin comprimate filmate de doar 15 mg (vezi instrucţiunile de dozare de la secţiunea „Grupe speciale de pacienţi”, de mai jos).

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 Accord pentru a se asigura administrarea a 30 mg de rivaroxaban pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obişnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.

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

*Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la rivaroxaban*
La pacienţii trataţi pentru TVP, EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, tratamentul cu AVK trebuie oprit şi trebuie iniţiată terapia cu Rivaroxaban Accord când valoarea Raportului Internaţional Normalizat (INR) este ≤ 2,5.
La trecerea de la utilizarea AVK la pacienţi la utilizarea rivaroxaban, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea rivaroxaban. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activităţii anticoagulante a rivaroxaban şi, prin urmare, nu trebuie utilizată (vezi pct. 4.5).

*Trecerea de la rivaroxaban la antagonişti ai vitaminei K (AVK)*
Pe parcursul trecerii de la rivaroxaban la AVK există posibilitatea ca activitatea anticoagulantă să fie neadecvată. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure existenţa unei activităţi anticoagulante adecvate. Trebuie reţinut că rivaroxaban poate contribui la o valoare crescută a INR.
La pacienţii la care se face trecerea de la rivaroxaban la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează rivaroxaban concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea dozei următoare de rivaroxaban. La întreruperea administrării Rivaroxaban Accord, testarea valorii INR, care în acest caz va reflecta realitatea, se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.5 şi 5.2).

*Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la rivaroxaban*
La pacienţii cărora li se administrează un anticoagulant parenteral, întrerupeţi administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi administrarea rivaroxaban cu 0 până la 2 ore înaintea momentului in care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracţionată administrată intravenos).

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

Grupuri speciale de pacienţi
*Insuficienţă renală*
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ. Prin urmare, Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele:
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP: pacienţii trebuie trataţi cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC şi nu a fost evaluată în acest studiu clinic (vezi pct. 4.4, 5.1 şi 5.2).
  Dacă 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) (vezi pct. 5.2).

*Insuficienţă hepatică*
Rivaroxaban Accord este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 4.3 şi 5.2).

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

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

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

*Copii şi adolescenţi*
Pachetul de inițiere a terapiei cu Rivaroxaban Accord nu trebuie utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani deoarece este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

Mod de administrare

Rivaroxaban Accord este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie administrate în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

*Zdrobirea comprimatelor*

La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Rivaroxaban Accord poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate zdrobite de Rivaroxaban Accord 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimente.
Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice (vezi pct. 5.2 și 6.6).

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulceraţia gastrointestinală curentă sau recentă, prezenţa neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenţie chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalităţi vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

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

Afecţiune hepatică asociată cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C (vezi pct. 5.2).

Sarcina şi alăptarea (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

<u>Risc hemoragic</u>
Similar utilizării altor anticoagulante, pacienţii care utilizează Rivaroxaban Accord trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semnele de sângerare. Se recomandă să fie utilizat cu precauţie în condiţii cu risc crescut de hemoragie.
Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastro-intestinală, genito-urinară, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus faţă de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importantă pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, putând fi astfel urmărite.

Aşa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienţi cu risc crescut de sângerare. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Cu toate că tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizare de rutină la expunere, în situaţii excepţionale când cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta deciziile clinice, de ex. supradozarea şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, poate fi utilă măsurarea concentraţiei de rivaroxaban cu o determinare calibrată cantitativ de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 şi 5.2).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban pot fi crescute semnificativ (de 1,6 ori în medie), determinând creşterea riscului de sângerare. Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu clearance al creatininei 15 - 29 ml/min. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi pct. 4.2 şi 5.2).
Rivaroxaban Accord trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală la care se administrează concomitent alte medicamente care cresc concentraţiile plasmatice de rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Interacţiuni cu alte medicamente
Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la pacienţii la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste substanţe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât şi ai glicoproteinei P (gp-P) şi în consecinţă pot creşte concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban până la valori semnificative din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), care pot determina creşterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.5).

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

Alţi factori de risc hemoragic
Similar utilizării altor medicamente antitrombotice, rivaroxaban nu este recomandat la pacienţi cu risc crescut de sângerare, în special în următoarele cazuri:
- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecţiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina complicaţii hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită şi reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronşiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

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

Pacienţi cu proteze valvulare
Rivaroxaban nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au avut recent înlocuire percutanată de valvă aortică (TAVI). Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost studiate la

pacienţi cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să evidenţieze că rivaroxaban oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienţi. Nu se recomandă utilizarea Rivaroxaban Accord la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu sindrom antifosfolipidic

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

Pacienţii cu EP instabili hemodinamic sau pacienţii care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Rivaroxaban Accord nu este recomandat drept alternativă la heparina nefracţionată în cazul pacienţilor cu embolie pulmonară care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau de embolectomie pulmonară, deoarece siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban nu au fost stabilite în aceste situaţii clinice.

Puncţie sau anestezie spinală/epidurală

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncţiei spinale/epidurale la pacienţii trataţi cu medicamente antitrombotice pentru prevenţia complicaţiilor tromboembolice prezintă un risc de apariţie a hematoamelor epidurale sau spinale, care pot determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale a demeure, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi de asemenea crescut, prin puncţia epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienţii trebuie monitorizaţi frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de ex. senzaţie de amorţeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncţie la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă tulburarea neurologică este semnificativă, se impun diagnosticul şi tratamentul de urgenţă. Înaintea intervenţiei la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potenţialul beneficiu raportat la risc, la pacienţii care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienţii ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu există experienţă clinică, în aceste situaţii, privind utilizarea de rixaroxaban15 mg sau 20 mg.
Se ia în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxaban pentru a reduce riscul potenţial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxaban şi realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncţiei spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncţia lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxaban 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.
Pe baza caracteristicilor generale FC, pentru înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puţin de 2 x timpul de înjumătăţire plasmatică, de exemplu cel puţin 18 ore la pacienţii tineri şi 26 ore la pacienţii vârstnici de la ultima administrare de rivaroxaban (vezi pct. 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puţin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de rivaroxaban. Dacă se produce puncţia traumatică, administrarea de rivaroxaban trebuie amânată timp de 24 de ore.

Recomandări privind dozele înainte şi după proceduri invazive şi intervenţii chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea Rivaroxaban Accord 15 mg/ 20 mg cu cel puţin 24 ore înainte de intervenţie, dacă este posibil, precum şi în funcţie de opinia clinică a medicului.
Dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie evaluat riscul de sângerare comparativ cu gradul de urgenţă al intervenţiei.

Administrarea Rivaroxaban Accord trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenţia chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru şi a fost restabilită hemostaza, conform aprecierii medicului curant (vezi pct. 5.2).

Pacienţi vârstnici

Înaintarea în vârstă poate creşte riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

Reacţii dermatologice

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

Informaţii cu privire la excipienţi

Rivaroxaban Accord conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

Este de aşteptat ca substanţele active care inhibă puternic numai una din căile de eliminare a rivaroxaban, fie CYP3A4, fie gp-P, să crească mai puţin concentraţiile plasmatice ale rivaroxaban. De exemplu, claritromicina (500 mg de două ori pe zi) considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 şi un inhibitor moderat al gp-P, a determinat o creştere de 1,5 ori a valorilor medii ale ASC şi o creştere de 1,4 ori a $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu claritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care este un inhibitor moderat al CYP3A4 şi gp-P, a determinat o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ pentru rivaroxaban. Interacţiunea cu eritromicină este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut.
La subiecţii cu insuficienţă renală uşoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creştere de 1,8 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. La subiecţii cu insuficienţă renală moderată, eritromicina a determinat o creştere de 2,0 ori a valorilor medii ale ASC şi de 1,6 ori

a valorilor medii ale $C_{max}$ pentru rivaroxaban, comparativ cu valorile înregistrate la subiecţii cu funcţie renală normală. Efectul eritromicinei este suplimentar celui cauzat de insuficienţa renală (vezi pct. 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), care este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creştere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC pentru rivaroxaban şi o creştere de 1,3 ori a valorilor medii ale $C_{max}$. Interacţiunea cu fluconazol este puţin probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienţilor, dar poate fi potenţial semnificativă la pacienţii cu risc crescut. (Pentru pacienţii cu insuficienţă renală: vezi pct. 4.4).

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

Anticoagulante
După administrarea concomitentă de enoxaparină (40 mg în doză unică) şi rivaroxaban (10 mg în doză unică) s-a observat un efect suplimentar asupra activităţii anti-factor Xa, fără niciun efect suplimentar asupra testelor de coagulare (timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT)). Enoxaparina nu a influenţat farmacocinetica rivaroxaban.
Din cauza riscului crescut de sângerare, se recomandă prudenţă deosebită în caz de tratament concomitent cu alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

AINS/inhibitori ai agregării plachetare
Nu s-a observat o prelungire a timpului de sângerare, semnificativă din punct de vedere clinic, după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) şi 500 mg naproxen. Cu toate acestea, răspunsul farmacodinamic poate fi mai intens la anumite persoane.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic, când rivaroxaban a fost administrat concomitent cu 500 mg acid acetilsalicilic.
Clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de menţinere de 75 mg) nu a prezentat interacţiuni farmacocinetice cu rivaroxaban (15 mg), dar s-a observat o creştere semnificativă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienţi; această creştere nu a fost corelată cu agregarea plachetară sau cu niveluri de selectină-P sau de receptori GPIIb/IIIa.
Se recomandă prudenţă în cazul în care pacienţii sunt trataţi concomitent, cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) şi inhibitori ai agregării trombocitelor, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

Warfarină
Trecerea pacienţilor de la tratament cu warfarină, antagonist al vitaminei K, (INR 2,0 până la 3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la tratament cu rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) peste valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent (pot fi observate valori individuale ale INR de până la 12), iar efectele asupra aPTT, inhibării activităţii factorului Xa şi potenţialului trombinic endogen au fost egale cu valoarea atinsă în cazul în care cele două sunt administrate concomitent.
În cazul în care se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, pot fi utilizate activitatea anti-factor Xa, PiCT şi Heptest, deoarece rezultatele acestor teste nu au fost influenţate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (incluzând TP, aPTT, inhibarea activităţii factorului Xa şi PTE) au reflectat numai efectul rivaroxaban.

Dacă se doreşte testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei pe parcursul acestei treceri de la administrarea unui medicament la administrarea celuilalt, se poate utiliza măsurarea INR la $C_{min}$ de rivaroxaban (la 24 ore după administrarea precedentă a rivaroxaban), deoarece rezultatele la acest test sunt influenţate într-o mai mică măsură de rivaroxaban la acest moment de timp.
Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice între warfarină şi rivaroxaban.

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

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

Parametrii de laborator
Parametrii de coagulare (de exemplu TP, aPTT, Hep Test (testul heparinei)) sunt modificaţi conform previziunilor prin modul de acţiune al rivaroxaban (vezi pct. 5.1).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile gravide nu au fost stabilite. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialei toxicităţii asupra funcţiei de reproducere, riscului intrinsec de sângerare şi a dovezilor cu privire la faptul că rivaroxaban traversează bariera feto-placentară, rivaroxaban este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariţia sarcinii în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

Alăptarea
Siguranţa şi eficacitatea rivaroxaban la femeile care alăptează nu au fost stabilite. Datele la animale indică faptul că rivaroxaban se secretă în lapte. Prin urmare, rivaroxaban este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament.

Fertilitatea
Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru evaluarea efectelor asupra fertilităţii. În cadrul unui studiu efectuat la masculi şi femele de şobolan nu s-au observat efecte asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Rivaroxaban are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. S-a raportat apariţia de sincopă (frecvenţă: mai puţin frecvente) şi ameţeală (frecvenţă: frecvente) (vezi pct. 4.8). Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Siguranţa utilizării rivaroxaban a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

Cumulativ, au fost expuși la rivaroxaban 69608 pacienți adulți în nouăsprezece studii de fază III și 488 pacienți copii și adolescenți în două studii de fază II și două studii de fază III.

**Tabelul 1: Numărul de pacienţi studiaţi, doza zilnică totală şi durata maximă a tratamentului în studiile de fază III pediatrice și la adulți**

| **Indicaţie** | **Număr de pacienţi*** | **Doza zilnică totală** | **Durata maximă a tratamentului** |
|---|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi la care se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului | 6.097 | 10 mg | 39 zile |
| Prevenirea TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale | 3.997 | 10 mg | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei | 6.790 | Zilele 1 - 21: 30 mg<br>Începând cu ziua 22: 20 mg<br>După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg | 21 luni |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 329 | Doză ajustată cu greutatea corporală pentru a atinge o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |

| Indicaţie | Număr de pacienţi* | Doza zilnică totală | Durata maximă a tratamentului |
|---|---|---|---|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară | 7.750 | 20 mg | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi după un sindrom coronarian acut (SCA) | 10.225 | 5 mg sau respectiv 10 mg, administrat concomitent fie cu AAS sau AAS plus clopidogrel sau ticlopidină | 31 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţi cu BAC/BAP | 18.244 | 5 mg administrat concomitent cu AAS sau 10 mg în monoterapie | 47 luni |
| | 3256** | 5 mg administrate concomitent cu AAS | 42 luni |

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

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienţii la care se administrează rivaroxaban au fost hemoragiile (Tabelul 2) (vezi de asemenea pct. 4.4 şi „Descrierea reacţiilor adverse selectate" de mai jos). Hemoragiile raportate cel mai frecvent au fost epistaxisul (4,5%) şi 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 pediatrice și la adulți finalizate**

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți la care se efectuează intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului | 6,8% dintre pacienți | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții cu afecțiuni medicale | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței | 23% dintre pacienți | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |

| Indicație | Orice hemoragie | Anemie |
|---|---|---|
| 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 pacienţi cu BAC/BAP | 6,7 la 100 pacient-ani | 0,15 la 100 pacient-ani** |
| | 8,38 per 100 pacient-ani# | 0,74 per 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.
*** S-a aplicat o abordare selectivă a colectării evenimentelor adverse
# Din studiul VOYAGER PAD

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Frecvenţele reacţiilor adverse raportate la utilizarea rivaroxaban la pacienți adulți și pediatrici sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi de frecvenţă.

Frecvenţele sunt definite astfel:
foarte frecvente (≥ 1/10)
frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)
mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)
rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)
foarte rare ( < 1/10000)
cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

| Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | | |
| Anemie (incluzând rezultate ale parametrilor de laborator corespunzătoare) | Trombocitoză (inclusiv creşterea numărului de trombocite)[A], Trombocitopenie | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | | |
| | Reacţie alergică, dermatită alergică, Angioedem şi edem alergic | | Reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | | |
| Ameţeli, cefalee | Hemoragie cerebrală şi intracraniană, sincopă | | | |
| **Tulburări oculare** | | | | |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală) | | | | |
| **Tulburări cardiace** | | | | |
| | Tahicardie | | | |
| **Tulburări vasculare** | | | | |
| Hipotensiune arterială, hematom | | | | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | | | |
| Epistaxis, hemoptizie | | | Pneumonie eozinofilică | |
| **Tulburări gastrointestinale** | | | | |
| Gingivoragie Hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal (inclusiv rectoragie), dureri gastrointestinale şi abdominale, dispepsie, greaţă, constipaţie[A], diaree, vărsături[A] | Xerostomie | | | |
| **Tulburări hepatobiliare** | | | | |
| Creştere a valorilor serice ale transaminazelor | Insuficiență hepatică, Creştere a valorilor bilirubinemiei, creştere a valorilor plasmatice ale fosfatazei alcaline[A], creştere a valorilor plasmatice ale GGT[A] | Icter, Creştere a valorilor bilirubinemiei conjugate (cu sau fără creştere concomitentă a ALT), Colestază, Hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | | | |
| Prurit (incluzând cazuri mai puţin frecvente de prurit generalizat), erupţie cutanată tranzitorie, echimoze, hemoragie cutanată şi subcutanată | Urticarie | | Sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică, Sindrom DRESS | |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | | | |
| Durere la nivelul extremităţilor[A] | Hemartroză | Hemoragie musculară | | Sindrom de compartiment, secundar hemoragiei |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | | | |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie şi menoragie[B]), insuficienţă renală (inclusiv creşterea creatininei serice, creşterea ureei serice) | | | | Insuficienţă renală/insuficienţă renală acută, secundară unei hemoragii suficient de extinse încât să determine hipoperfuzie, nefropatie legată de anticoagulante |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | | | |
| Febră[A], edem periferic, scăderea tonusului şi a energiei (incluzând fatigabilitate şi astenie) | Indispoziţie (incluzând stare generală de rău) | Edem localizat[A] | | |
| **Investigaţii diagnostice** | | | | |
| | Creşterea LDH-ului[A],Creşterea valorilor lipazei[A], creşterea valorilor amilazei[A] | | | |

| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hemoragie după o procedură (inclusiv anemie postoperatorie şi hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreţii la nivelul plăgii[A] | | Pseudoanevrism vascular[C] | | |

A: observate în cazul prevenţiei TEV la pacienţii adulţi cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau a genunchiului
B: observate în cazul tratamentului TVP, al EP şi prevenirea recurenţei TVP, EP, foarte frecvent la femeile cu vârsta < 55 ani
C: observate mai puţin frecvent în cazul prevenţiei evenimentelor aterotrombotice la pacienţii după un SCA (urmare a unei intervenţii coronariene percutanate)
* S-a aplicat 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 reacţiilor adverse selectate
Din cauza modului farmacologic de acţiune, folosirea rivaroxaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice ţesut sau organ, cu determinarea unei anemii posthemoragice. Semnele, simptomele şi severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcţie de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 „Controlul sângerării”). În studiile clinice, hemoragii ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, gingivală, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv hemoragie vaginală anormală sau hemoragie menstruală crescută) şi anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu rivaroxaban comparativ cu tratamentul AVK. Astfel, în plus faţă de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi importante pentru detectarea hemoragiilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a hemoragiei declarate, pentru a fi astfel urmărite.
Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienţi, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată şi/sau sub tratament concomitent ce influenţează hemostaza (vezi pct. 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerarea menstruală poate fi intensificată şi/sau prelungită. Complicaţiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, ameţeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee sau şoc de etiologie neprecizată. În unele cazuri, s-au observat simptome ale cardiopatiei ischemice din cauza anemiei precum angina pectorală sau durerea precordială.
În urma administrării rivaroxaban s-au raportat complicaţii cunoscute secundare sângerării severe, cum este sindromul de compartiment şi insuficienţa renală cauzate hipoperfuziei, sau nefropatie legată de anticoagulante. Prin urmare, la oricare pacient sub terapie anticoagulantă trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri rare de supradozaj până la 1960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția complicaţiilor hemoragice sau a altor reacţii adverse (vezi pct. Abordarea terapeutică a sângerării). În cazul utilizării de doze supraterapeutice de rivaroxaban 50 mg

sau mai mult se preconizează un efect de limitare, fără creşterea în continuare a expunerii plasmatice medii din cauza absorbţiei limitate.
Este disponibil un agent de inversare specific (andexanet alfa), care să antagonizeze efectul farmacodinamic al rivaroxaban (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru andexanet alfa).
În cazul supradozajului cu rivaroxaban poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbţia.

Abordarea terapeutică a sângerării
În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al rivaroxaban este de aproximativ 5 - 13 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcţie de severitatea şi localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat tratament simptomatic după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituţie de lichide sau tratament de susţinere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritrocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcţie de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.
În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific pentru inhibitorii Factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxaban, fie a unui agent procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experienţă clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienţii cărora li se administrează rivaroxaban. Recomandarea este bazată, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Trebuie luată în considerare repetarea administrării de factor recombinant VIIa, iar ajustarea dozei trebuie efectuată în funcţie de ameliorarea sângerării. În funcţie de disponibilitatea locală, în caz de hemoragii majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în coagulare (vezi pct. 5.1).

Nu este de aşteptat ca sulfatul de protamină şi vitamina K să influenţeze activitatea anticoagulantă a rivaroxaban. Există o experienţă limitată cu acid tranexamic şi nu există experienţă cu acid aminocaproic şi aprotinină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Nu există nici justificare ştiinţifică de beneficii şi nici experienţă cu utilizarea hemostaticului sistemic desmopresină la persoane cărora li se administrează rivaroxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de aşteptat ca rivaroxaban să se elimine prin dializă.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antitrombotici, inhibitori direcţi ai factorului Xa, codul ATC: B01AF01

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

Efecte farmacodinamice
La om s-a observat inhibarea dependentă de doză a activităţii factorului Xa.
Rivaroxaban influenţează timpul de protrombină (TP) într-un mod dependent de doză, în strânsă corelaţie cu concentraţiile plasmatice (valoarea r este egală cu 0,98) dacă Neoplastin este utilizat pentru testare. Alţi reactivi ar putea furniza rezultate diferite. Citirea timpului de protrombină trebuie

efectuată în secunde, deoarece INR este calibrat şi validat numai pentru cumarinice şi nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.
La pacienţii cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru tratamentul TVP şi al EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 2 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 17 - 32 s la administrarea a 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi şi în intervalul 15 – 30 s la administrarea de 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. La concentraţii minime (8 -16 ore după administrarea comprimatului), cele 5/95 percentile au variat între 14 - 24 s pentru doza de de 15 mg de două ori pe zi şi pentru doza de 20 mg o dată pe zi (18 - 30 ore după administrarea comprimatului), între 13 - 20 s.
La pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară cărora li s-a administrat rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice, cele 5/95 percentile pentru TP (Neoplastin) la 1 - 4 ore după administrarea unui comprimat (momentul efectului maxim) s-au situat în intervalul 14 - 40 s la pacienţii trataţi cu 20 mg o dată pe zi şi în intervalul 10 - 50 s la pacienţii cu insuficienţă renală moderată trataţi cu 15 mg o dată pe zi. La concentraţii minime (16 - 36 de ore după administrarea comprimatului) cele 5 / 95 percentile au variat la pacienţii trataţi cu doza de 20 mg o dată pe zi între 12 - 26 s şi la pacienţii cu insuficienţă renală moderată trataţi cu 15 mg o dată pe zi între 12 - 26 s.
Într-un studiu clinic farmacologic, de inversare a farmacodinamicii rivaroxaban la subiecţii adulţi sănătoşi (n=22), au fost evaluate efectele dozelor unice (50 UI/kg) a două tipuri diferite de CCP (concentrat de complex protrombinic), un concentrat de 3 factori (Factorii II, IX si X) şi un concentrat de 4 factori (Factorii II, VII, IX si 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 şi mai rapid de inversare în generarea trombinei endogene, faţă de CCP-factor 4 (vezi pct. 4.9).
Timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi testul heparinei (HepTest) sunt de asemenea prelungite în funcţie de doză; cu toate acestea, ele nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxaban. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, concentraţiile de rivaroxaban pot fi măsurate prin utilizarea testelor anti-factor Xa cantitative calibrate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate şi siguranţă clinică
*Tratamentul TVP, al EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP*
Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban pentru tratamentul iniţial şi de lungă durată al TVP acute şi al EP acute şi prevenirea recurenţei TVP, EP. Au fost studiaţi mai mult de 12.800 pacienţi în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension şi EINSTEIN CHOICE) şi suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în ambele studii, a fost de până la 21 luni.

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiaţi 3.449 pacienţi cu TVP acută pentru tratamentul TVP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP (pacienţii care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluşi din acest studiu). Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcţie de opinia clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 studiaţi 4.832 pacienţi cu EP acută pentru tratamentul EP şi prevenţia recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcţie de evaluarea clinică a investigatorului.
Pentru tratamentul iniţial 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 şi pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puţin 5 zile în

asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic (≥ 2,0). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menţinerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiaţi 1.197 pacienţi cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenţei TVP şi a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienţii care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcţie de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

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

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 -12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP letale sau recurenței TVP sau a EP simptomatice non-letale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulant 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 TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

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

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

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

| Populaţia de studiu | 3.449 pacienţi cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1731 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 1718 |
| TEV recurentă simptomatică* | 36<br>(2,1%) | 51<br>(3,0%) |
| EP recurentă simptomatică | 20<br>(1,2%) | 18<br>(1,0%) |
| TVP recurentă simptomatică | 14<br>(0,8%) | 28<br>(1,6%) |
| EP şi TVP simptomatice | 1<br>(0,1%) | 0 |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 4<br>(0,2%) | 6<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 139<br>(8,1%) | 138<br>(8,1%) |
| Evenimente hemoragice majore | 14<br>(0,8%) | 20<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi 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 5) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior faţă de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate (p = 0,0026 (testul de non-inferioritate); raportul de risc: 1,123 (0,749 - 1,684). Beneficiul clinic net prespecificat ( criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((IÎ 95% = 0,633 – 1,139), valoarea-p nominală p = 0,275). Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 de zile, şi 57%, 62%, şi 65% din timp în cele 3, 6, şi respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prestabilită. În grupul tratat cu enoxaparină / VKA, nu a existat nicio relaţie clară între TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale şi incidenţa TEV recurentă (P = 0,082 pentru interacţiune). În treimea cea mai mare faţă de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (IÎ 95%, 0,277 - 1,484).

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

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN PE**

| Populaţia de studiu | 4.832 pacienţi cu EP acută simptomatică | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.419 | Enoxaparină/AVK[b)]<br>3, 6 sau 12 luni<br>N = 2.413 |
| TEV recurentă simptomatică* | 50<br>(2,1%) | 44<br>(1,8%) |
| EP recurentă simptomatică | 23<br>(1,0%) | 20<br>(0,8%) |
| TVP recurentă simptomatică | 18<br>(0,7%) | 17<br>(0,7%) |
| EP şi TVP simptomatice | 0 | 2<br>(<0,1%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 11<br>(0,5%) | 7<br>(0,3%) |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic | 249<br>(10,3%) | 274<br>(11,4%) |
| Evenimente hemoragice majore | 26<br>(1,1%) | 52<br>(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 puţin 5 zile suprapusă şi 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 şi EINSTEIN PE (vezi Tabelul 6)

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT şi EINSTEIN PE**

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

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi
b) Enoxaparină timp de cel puţin 5 zile suprapusă şi urmată de AVK
* p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

În studiul EINSTEIN Extension (vezi Tabelul 7) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal şi secundar de eficacitate. Pentru rezultatul principal de siguranţă (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidenţă nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienţii trataţi cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo. Criteriul de evaluare final secundar de siguranţă (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidenţiat rate mai crescute pentru pacienţii trataţi cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

**Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate şi de siguranţă din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

| Populaţia de studiu | 1.197 pacienţi au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | |
|---|---|---|
| Dozele şi durata de tratament | Rivaroxaban[a)]<br>6 sau 12 luni<br>N = 602 | Placebo<br>6 sau 12 luni<br>N = 594 |
| TEV recurentă simptomatică* | 8<br>(1,3%) | 42<br>(7,1%) |
| EP recurentă simptomatică | 2<br>(0,3%) | 13<br>(2,2%) |
| TVP recurentă simptomatică | 5<br>(0,8%) | 31<br>(5,2%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 1<br>(0,2%) | 1<br>(0,2%) |
| Evenimente hemoragice majore | 4<br>(0,7%) | 0<br>(0,0%) |
| Hemoragie majoră şi non-majoră relevantă clinic | 32<br>(5,4%) | 7<br>(1,2%) |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

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

În studiul EINSTEIN CHOICE (vezi Tabelul 8), 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 8: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

| Populația de studiu | 3.396 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente | | |
|---|---|---|---|
| Dozele de tratament | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi<br>N=1.107 | Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi<br>N=1.127 | ASA 100 mg o dată pe zi<br>N=1.131 |
| Durata medie a tratamentului [interval între cvartile] | 349 [189-362] zile | 353 [190-362] zile | 350 [186-362] zile |
| TEV recurentă simptomatică | 17<br>(1,5%)* | 13<br>(1,2%)** | 50<br>(4,4%) |
| EP recurentă simptomatică | 6<br>(0,5%) | 6<br>(0,5%) | 19<br>(1,7%) |
| TVP recurentă simptomatică | 9<br>(0,8%) | 8<br>(0,7%) | 30<br>(2,7%) |
| EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă | 2<br>(0,2%) | 0 | 2<br>(0,2%) |
| TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC | 19<br>(1,7%) | 18<br>(1,6%) | 56<br>(5,0%) |
| Evenimente hemoragice majore | 6<br>(0,5%) | 5<br>(0,4%) | 3<br>(0,3%) |
| Hemoragie non-majoră relevantă clinic | 30<br>(2,7%) | 22<br>(2,0%) | 20<br>(1,8%) |
| TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net) | 23<br>(2,1%)[+] | 17<br>(1,5%)[++] | 53<br>(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 evenimentelele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul. Au fost înrolaţi 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranţa pe termen lung a rivaroxaban, comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă. Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent şi de mortalitate de orice toate cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferenţe în caracteristicile de bază ale pacienţilor, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficienţa renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecţie a fost utilizată pentru a ajusta diferenţele

de bază măsurate, dar cu toate acestea, diferenţele reziduale ar putea influenţa rezultatele. Indicele de risc ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurent şi mortalitatea de orice cauză au fost de 0,77 (95% IÎ 0,40-1,50), 0,91 (95% IÎ 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (95% IÎ 0.24-1.07).
Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, non-intervenţional, rivaroxaban a fost prescris unui număr de peste 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Rata evenimentelor pe 100 pacient-ani pentru evenimentele TEV/tromboembolice simptomatice/aparente clinic care au dus la spitalizare a variat între 0,64 (IÎ 95% 0,40–0,97) în Regatul Unit și 2,30 (IÎ 95% 2,11–2,51) pentru Germania. Sângerarea care a dus la spitalizare a avut loc la o rată a evenimentelor pe 100 pacient-ani de 0,31 (IÎ 95% 0,23–0,42) pentru sângerare intracraniană, 0,89 (IÎ 95% 0,67–1,17) pentru sângerare gastrointestinală, 0,44 (IÎ 95% 0,26–0,74) pentru sângerare urogenitală și 0,41 (IÎ 95% 0,31–0,54) pentru alte sângerări.

Pacienţii cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc crescut

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

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană a Medicamentului a amânat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi pentru tratamentul evenimentelor tromboembolice. Agenţia Europeană a Medicamentului a aprobat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține rivaroxaban la toate subgrupurile de copii şi adolescenţi pentru prevenţia evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Copii şi adolescenţi
Pachetul de inițiere a terapiei cu Rivaroxaban Accord este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Rivaroxaban se absoarbe rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime ($C_{max}$) se ating după 2 - 4 ore de la administrarea comprimatului.
În urma administrării pe cale orală a rivaroxaban, absorbţia este aproape completă, iar biodisponibilitatea este crescută (80 - 100%) pentru comprimatul la doza de 2,5 mg şi 10 mg, indiferent dacă se administrează în condiţii de repaus alimentar/după consumul de alimente. Administrarea alimentelor nu afectează ASC sau $C_{max}$ ale rivaroxaban, la doza de 2,5 mg și 10 mg. Datorită ratei reduse de absorbţie, pentru comprimatul de 20 mg s-a stabilit o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală de 66% în condiţii de repaus alimentar. Când comprimatele de rivaroxaban 20 mg se administrează cu alimente s-au observat creşteri ale valorilor medii ale ASC de 39% comparativ cu administrarea comprimatului în condiţii de repaus alimentar, indicând o absorbţie

completă şi o biodisponibilitate la administrarea pe cale orală crescută. Rivaroxaban 15 mg şi 20 mg se administrează în timpul mesei (vezi pct. 4.2).
Farmacocinetica rivaroxaban este aproximativ lineară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în condiţii de repaus alimentar. La administrarea după consumul de alimente, comprimatele de rivaroxaban 10 mg, 15 mg şi 20 mg au evidenţiat proporţionalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxaban prezintă absorbţie limitată de solubilitate, cu biodisponibilitate scăzută şi rată de absorbţie scăzută, pe măsură ce doza este crescută.
Variabilitatea farmacocineticii rivaroxaban este moderată, iar variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variaţie, CV %) se situează în intervalul 30% - 40%.
Absorbţia rivaroxaban este dependentă de situsul eliberării acestuia în tractul gastro-intestinal. S-au raportat scăderi de 29% şi 56% ale valorilor ASC şi $C_{max}$ la eliberarea rivaroxaban sub formă granulată în partea proximală a intestinului subţire, comparativ cu valorile înregistrate la administrarea de comprimate. Expunerea este şi mai redusă la eliberarea rivaroxaban în partea distală a intestinului subţire sau în partea ascendentă a colonului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea rivaroxaban distal faţă de stomac, deoarece aceasta poate determina o absorbţie scăzută şi o expunere la rivaroxaban corelată.
Biodisponibilitatea (ASC şi $C_{max}$) a fost comparabilă la administrarea de rivaroxaban 20 mg pe cale orală, sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă administrată prin intermediul unei sonde nazogastrice, urmată de o masă lichidă, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporţional cu doza, al rivaroxaban, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt probabil valabile şi pentru doze mai scăzute de rivaroxaban.

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

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

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

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

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

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

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

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

Date de farmacocinetică la pacienţi
La pacienţii care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP acute, 20 mg o dată pe zi, concentraţia medie geometrică (90% interval de predicţie) la 2 - 4 ore şi la aproximativ 24 ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentraţiile maxime şi minime în timpul intervalului dintre doze) a fost de 215 (22- 535 ) şi respectiv 32 (6 - 239) mcg/l.

Raport farmacocinetică/ farmacodinamie
Raportul farmacocinetică/ farmacodinamie (FC/FD) între concentraţia plasmatică a rivaroxaban şi câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa, TP, aPTT, Heptest (testul heparinei) a fost evaluat după administrarea unei game largi de doze (5 – 30 mg de două ori pe zi). Relaţia dintre concentraţia de rivaroxaban şi 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 funcţie de reactivii diferiţi utilizaţi pentru determinarea TP, panta a prezentat diferenţe considerabile. Când s-a utilizat Neoplastin, TP iniţial a fost de aproximativ 13 secunde şi panta a fost de aproximativ

3 – 4 secunde/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor FC/FD în faza II şi III au corespuns datelelor stabilite la subiecţii sănătoşi.

Copii și adolescenți
Pachetul de inițiere a terapiei cu Rivaroxaban Accord este conceput în mod specific pentru tratamentul pacienților adulți și nu este adecvat pentru utilizare la pacienții pediatrici.

### 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze unice, fototoxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea şi toxicitatea juvenilă.
Efectele observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate s-au datorat în principal exagerării activităţii farmacodinamice a rivaroxaban. La şobolan, concentraţiile plasmatice crescute ale IgG şi IgA s-au observat la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic.
Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor sau femelelor la şobolani. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, legată de modul de acţiune farmacologică a rivaroxaban (de exemplu complicaţii hemoragice). La concentraţii plasmatice relevante din punct de vedere clinic s-au observat: toxicitate embrio-fetală (avort post-implantare, retardul/continuarea osificării, pete hepatice multiple, colorate) şi o incidenţă crescută a malformaţiilor obişnuite şi modificări la nivelul placentei. În studiile pre şi postnatale la şobolani, vitalitatea scăzută a puilor a fost observată la doze toxice pentru mame.

## 6. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pachet de iniţiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni:
Portofel din carton cu blistere din PVC/aluminiu transparente conţinând 49 de comprimate filmate:

42 comprimate filmate Rivaroxaban Accord 15 mg şi 7 comprimate filmate
Rivaroxaban Accord 20 mg.

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Zdrobirea comprimatelor
Comprimatele de rivaroxaban pot fi zdrobite și introduse în suspensie 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 irigată cu apă. Având în vedere că absorbția rivaroxabanului depinde de locul eliberării substanței active, administrarea rivaroxabanului distal față de stomac trebuie evitată, deoarece poate duce la absorbție redusă și, prin urmare, expunere redusă la substanța activă. După administrarea unui comprimat de rivaroxaban 15 mg sau 20 mg zdrobit, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/039

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

## ANEXA II

**A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95 200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12 14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberearea seriei respective.

## B. CONDIŢIILE SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

## C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PRM)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență suplimentare detaliate în PRM aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2. al autorizaţiei de punere pe piaţă şi cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la schimbarea semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui criteriu de evaluare important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să pună la dispoziţie un material educational, având drept ţintă medicii care urmează să prescrie/utilizeze Rivaroxaban Accord. Materialul educaţional se doreşte a creşte informarea cu privire la potenţialul risc de sângerare în timpul tratamentului cu Rivaroxaban Accord şi a oferi indrumări cu privire la modul în care se poate preveni acest risc.
Materialul educaţional destinat medicilor trebuie să conţină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghidul Prescriptorului
- Cardul de Avertizare al Pacientului [Text inclus în Anexa III].

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă trebuie să accepte conţinutul şi formatul pentru Ghidul Prescriptorului, împreună cu planul de comunicare, cu autoritatea competentă în fiecare Stat Membru înaintea dstribuţiei materialului educational în teritoriu. Materialul educaţional destinat medicilor trebuie să conţină urmatoarele mesaje cheie:

- Detalii cu privire la populaţia cu potential crescut de sângerare
- Recomandări cu privire la scăderea dozei pentru populaţia cu risc
- Îndrumări cu privire la trecerea la, sau de la tratamentul cu rivaroxaban
- Necesitatea de a lua comprimatele de 15 mg și 20 mg împreună cu alimente
- Rezolvarea situaţiilor de supradozare
- Utilizarea testelor de coagulare şi modul de interpretare
- Că toţi pacienţii trebuie să primească sfaturi cu privire la:
  - Semnele sau simptomele sângerării şi când să solicite atenţia personalului medical
  - Importanţa complianţei tratamentului
  - Necesitatea de a lua comprimatele de 15 mg și 20 mg cu alimente
  - Necesitatea de a păstra Cardul de Avertizare al Pacientului care este inclus în fiecare ambalaj al medicamentului şi de a-l avea asupra lor mereu
  - Necesitatea de a informa personalul medical asupra faptului că iau Rivaroxaban Accord, dacă trebuie să aibă o intervenţie chirurgicală sau o procedură invazivă.

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă trebuie să pună la dispoziţie un Card de Avertizare al Pacientului în fiecare cutie a medicamentului, textul acestuia este inclus în Anexa III.

# ANEXA III

# ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 2,5 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 2,5 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
168 comprimate filmate
196 comprimate filmate
10 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/001-008

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 2,5 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**CUTIE CU BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE, 100 X 1 COMPRIMATE) PENTRU 2,5 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU 2,5 MG (CUTIE TIP CALENDAR CU 14 COMPRIMATE)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ŞI ETICHETĂ DE FLACON DIN PEÎD PENTRU 2,5 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 2,5 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
500 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania (aplicabil numai pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta flaconului)

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/009-011 (aplicabil numai pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta flaconului)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)
SN: (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)
NN: (aplicabil doar pentru cutie, nu este aplicabil pentru eticheta de flacon)

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 10 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 10 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

5 comprimate filmate
10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
10 x 1comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/012-020

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 10 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 10 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**CUTIE CU BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE, 100 X 1 COMPRIMATE) PENTRU 10 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 10 MG (CUTIE TIP CALENDAR CU 14 COMPRIMATE)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ŞI ETICHETĂ DE FLACON DIN PEÎD PENTRU 10 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 10 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
500 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/021-023 (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 10 mg (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)
SN (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)
NN (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU 15 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 15 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
42 comprimate filmate
48 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
10 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/024-035

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 15 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**CUTIE CU BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂŢI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE, 100 x 1 COMPRIMATE) PENTRU 15 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 15 MG (CUTIE TIP CALENDAR CU 14 COMPRIMATE)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ŞI ETICHETĂ DE FLACON DIN PEÎD PENTRU 15 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 15 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
500 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania (aplicabil numai pentru cutie, nu se aplică pentru eticheta flaconului)

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/036-038 (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)
SN (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)
NN (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 20 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 20 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
42 comprimate filmate
56 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
10 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/040-050

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 20 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**
**BLISTER PENTRU 20 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**CUTIE CU BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂŢI DOZATE (10 x 1 COMPRIMATE, 100 x 1 COMPRIMATE) PENTRU 20 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 20 MG (CUTIE TIP CALENDAR CU 14 COMPRIMATE)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE CARTON ŞI ETICHETĂ DE FLACON DIN PEÎD PENTRU 20 MG**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rivaroxaban 20 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate
500 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/051-053 (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 20 mg (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC} (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)
SN (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)
NN (aplicabil numai pentru cutia de carton, nu se aplică pentru eticheta de flacon)

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE CARTON PENTRU PACHETUL DE INIŢIERE A TERAPIEI (42 COMPRIMATE FILMATE DE 15 MG ŞI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG) (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat roşu pentru săptămâna 1, 2 şi 3 conţine rivaroxaban 15 mg.
Fiecare comprimat filmat roşu-închis pentru săptămâna 4 conţine rivaroxaban 20 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Fiecare pachet de 49 comprimate filmate conţine:
42 comprimate filmate conţinând rivaroxaban 15 mg
7 comprimate filmate conţinând rivaroxaban 20 mg

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Pachet de Iniţiere a terapiei

Acest pachet de iniţiere a terapiei este doar pentru primele 4 săptămâni de terapie.

DOZE:
Ziua 1 până la 21: Un comprimat de 15 mg de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineaţa şi un comprimat seara) împreună cu alimentele.
Începând cu ziua 22: Un comprimat de 20 mg o dată pe zi (administrat la aceeaşi oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

Ziua 1 până la 21: 15 mg, 1 comprimat de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineaţa şi un comprimat seara) împreună cu alimentele.
Începând cu ziua 22: 20 mg, 1 comprimat o dată pe zi (administrat la aceeaşi oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1488/039

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**PORTOFEL DIN CARTON PENTRU PACHET DE INIŢIERE A TERAPIEI (42 COMPRIMATE FILMATE DE 15 MG ŞI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG) (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
comprimate filmate
rivaroxaban

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat roşu pentru săptămâna 1, 2 şi 3 conţine rivaroxaban 15 mg.
Fiecare comprimat filmat roşu-închis pentru săptămâna 4 conţine rivaroxaban 20 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Fiecare pachet de 49 comprimate filmate conţine:
42 comprimate filmate conţinând rivaroxaban 15 mg
7 comprimate filmate conţinând rivaroxaban 20 mg

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Pachet de Iniţiere a terapiei

Acest pachet de iniţiere a terapiei este doar pentru primele 4 săptămâni de terapie

Ziua 1 până la 21: 15 mg, 1 comprimat de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineaţa şi un comprimat seara) împreună cu alimente.
Începând cu ziua 22: 20 mg, 1 comprimat o dată pe zi împreună cu alimente.

DOZE ŞI SCHEMA DE TRATAMENT:
Ziua 1 până la 21: Un comprimat de 15 mg de două ori pe zi (un comprimat de 15 mg dimineata şi un comprimat seara) împreună cu alimentele
Începând cu ziua 22: Un comprimat de 20 mg o dată pe zi (administrat la aceeaşi oră în fiecare zi) împreună cu alimentele.

Tratament iniţial Rivaroxaban Accord 15 mg de două ori pe zi Primele 3 săptămâni
Continuarea tratamentului Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi Începând cu săptămâna 4Discutaţi cu medicul dumneavoastră pentru a asigura continuarea tratamentului.
A se administra împreună cu alimente.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Începutul tratamentului
15 mg
de două ori pe zi
Data de început
Săptămâna 1, săptămâna 2, săptămâna 3
Ziua 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*soarele ca simbol*
*luna ca simbol*

Modificarea dozei
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
o dată pe zi
administrat la aceeaşi oră în fiecare zi
Data modificării dozei
SĂPTĂMÂNA 4
ZIUA 22 Ziua 23 Ziua 24 Ziua 25 Ziua 26 Ziua 27 Ziua 28

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neincluderea BRAILLE acceptată

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU PACHET DE INIŢIERE A TERAPIEI (42 COMPRIMATE FILMATE DE 15 MG ŞI 7 COMPRIMATE FILMATE DE 20 MG)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxaban

## 2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAŢII

## CARDUL DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

**Cardul de Avertizare al Pacientului**
Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)
Rivaroxaban Accord **10 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)
Rivaroxaban Accord **15 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)
Rivaroxaban Accord **20 mg** (a se bifa caseta pentru a marca doza prescrisă)

♦ **Păstraţi acest card în permanenţă cu dumneavoastră**
♦ **Prezentaţi acest card fiecărui medic sau dentist înainte de tratament**

**Sunt sub tratament anticoagulant cu Rivaroxaban Accord (rivaroxaban)**
Numele:
Adresa:
Data naşterii:
Greutate:
Alte medicamente/ afecţiuni:

**În caz de urgenţă, vă rugăm să-l(o) înştiinţaţi :**
Numele medicului:
Numărul de telefon al medicului:
Parafa medicului:

**Vă rugăm să-l(o) înştiinţaţi, de asemenea, pe:**
Numele:
Numărul de telefon:
Relaţia:

**Informaţie pentru personalul calificat medical:**
♦ Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură al activităţii anticoagulante a Rivaroxaban Accord, şi prin urmare nu trebuie utilizată.

**Ce ar trebui să ştiu despre Rivaroxaban Accord?**
♦ Rivaroxaban Accord subţiază sângele, ceea ce împiedică formarea de cheaguri de sânge periculoase.
♦ Rivaroxaban Accord trebuie luat exact cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră. Pentru asigurarea protecţiei optime împotriva cheagurilor de sânge, **nu omiteţi nicio doză**.
♦ Nu trebuie să încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de formare a cheagurilor de sânge poate creşte.
♦ Spuneţi personalului medical despre orice alte medicamente pe care le luaţi în prezent, le-aţi luat recent sau intenţionaţi să începeţi să le luaţi, înainte de a începe Rivaroxaban Accord.
♦ Spuneţi personalului medical că luaţi Rivaroxaban Accord înainte de orice intervenţie chirurgicală sau procedură invazivă.

**Când trebuie să solicit asistenţă medicală din partea personalului medical?**
Când luaţi un medicament care subţiază sângele, cum este Rivaroxaban Accord, este important să cunoaşteţi reacţiile adverse posibile la acesta. Sângerarea este cea mai frecventă reacţie adversă. Nu începeţi să luaţi Rivaroxaban Accord dacă ştiţi că prezentaţi un risc neobişnuit de sângerări, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
Anunţaţi imediat personalul medical dacă prezentaţi orice semne sau simptome de sângerare cum sunt următoarele:
♦ durere
♦ umflături sau senzaţii de disconfort
♦ dureri de cap, ameţeli sau slăbiciune
♦ învineţire neobişnuită, sângerări nazale, sângerări la nivelul gingiilor, tăieturi care iau o perioadă lungă de timp pentru a se opri sângerarea
♦ flux menstrual sau sângerare vaginală în cantitate mai mare ca de obicei
♦ sânge în urină care poate fi de culoare roz sau brună, scaune de culoare roşie sau neagră
♦ tuse cu sânge sau vărsături cu sânge ori care arată ca zaţul de cafea

**Cum să iau Rivaroxaban Accord?**
♦ Pentru asigurarea unei protecţii optime, Rivaroxaban Accord
- 2,5 mg poate fi luat cu sau fără alimente
- 10 mg poate fi luat cu sau fără alimente
- 15 mg trebuie luat împreună cu alimente
- 20 mg trebuie luat împreună cu alimente.

## B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Rivaroxaban Accord 2,5 mg comprimate filmate**
rivaroxaban

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord
3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează

Vi s-a administrat Rivaroxaban Accord deoarece
- aţi fost diagnosticat cu un sindrom coronarian acut (un grup de afecţiuni care include infarct miocardic şi angină pectorală instabilă, un tip sever de durere în piept) şi s-a dovedit că aţi avut o creştere a unor teste cardiace de sânge.
  La adulţi, Rivaroxaban Accord reduce riscul apariţiei unui alt infarct miocardic sau reduce riscul de deces din cauza unei afecţiuni la nivelul inimii sau vaselor de sânge.

Rivaroxaban Accord nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luaţi fie:
- acid acetilsalicilic sau
- acid acetilsalicilic plus clopidogrel sau ticlopidină.

sau

- ați fost diagnosticat cu risc crescut de apariție a unui cheag de sânge din cauza unei boli arteriale coronariene sau a unei boli arteriale periferice, care provoacă simptome. Rivaroxaban Accord reduce riscul de apariție a cheagurilor de sânge (evenimente aterotrombotice) la adulți.
  Rivaroxaban Accord nu vi se va administra de unul singur. Medicul dumneavoastră vă va spune să luaţi acid acetilsalicilic.
- În unele cazuri, dacă primiți Rivaroxaban Accord după o procedură de deschidere a arterei îngustate sau închise de la nivelul piciorului, pentru restabilirea fluxului de sânge, medicul dumneavoastră vă poate prescrie, de asemenea, clopidogrel pentru a-l lua în plus față de acidul acetilsalicilic, pentru o perioadă scurtă.

Rivaroxaban Accord conţine substanţa activă rivaroxaban și aparţine unei clase de medicamente numite medicamente antitrombotice. Aceasta acţionează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendinţa sângelui de a forma cheaguri.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord

**Nu luaţi Rivaroxaban Accord**

- dacă sunteţi alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă prezentaţi sângerări în exces
- dacă aveţi o boală la nivelul unui organ al corpului care creşte riscul de sângerare gravă (de exemplu, ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenţie recentă pe creier sau la ochi)
- dacă luaţi medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepţia cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă
- dacă aveţi un sindrom coronarian acut şi anterior aţi avut o sângerare sau un cheag de sânge în creier (accident vascular cerebral)
- dacă aveți boală arterială coronariană sau boală arterială periferică și ați avut anterior o sângerare în creier (accident vascular cerebral) sau dacă a existat un blocaj al arterelor mici care transportă sânge la țesuturile profunde din creier (accident vascular cerebral lacunar) sau dacă ați avut un cheag de sânge în creier (accident vascular cerebral ischemic, non-lacunar) în luna anterioară
- dacă aveţi o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare
- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi

Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, **nu luaţi Rivaroxaban Accord şi spuneţi medicului dumneavoastră**.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Rivaroxaban Accord nu trebuie utilizat în asociere cu anumite alte medicamente, care reduc coagularea sângelui, cum sunt prasugrel sau ticagrelor, altele decât acidul acetilsalicilic şi clopidogrel/ticlopidină.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi Rivaroxaban Accord**

- dacă aveţi risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveţi:
  - o boală de rinichi severă, deoarece funcţia rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acţionează în corp
  - dacă luaţi alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă (vezi pct. „Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, necontrolată prin tratament medical
  - afecţiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamaţie a intestinelor sau stomacului, sau inflamaţie a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - o problemă cu vasele sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate şi pline cu puroi (bronşiectazie) sau dacă aţi avut anterior sângerare la nivelul plămânului
  - dacă aveţi vârsta peste 75 ani
  - dacă aveţi greutatea mai mică de 60 kg
  - dacă aveți boală coronariană cu insuficiență cardiacă simptomatică severă
- dacă aveți valvă protetică la nivelul inimii

- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat.

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

**Dacă trebuie să vi se efectueze o operaţie:**
- este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după operaţie exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operaţia implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneţi medicului dumneavoastră imediat dacă aveţi senzaţie de amorţeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârşitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgenţă.

**Copii şi adolescenţi**
Rivaroxaban Accord **nu este recomandat la pacienţii cu vârsta sub 18 ani.** Informaţiile privind utilizarea acestui medicament la copii şi adolescenţi sunt insuficiente.

**Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente**
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.
- **Dacă luaţi**
  - unele medicamente pentru infecţii fungice (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), cu excepţia cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecţii bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
  - unele medicamente antivirale pentru HIV /SIDA (de exemplu ritonavir)
  - alte medicamente pentru reducerea coagulării sângelui (de exemplu enoxaparină, clopidogrel sau antagonişti ai vitaminei K, cum sunt warfarina şi acenocumarolul, prasugrel și ticagrelor (vezi pct. „Atenționări și precauții”))
  - medicamente antiinflamatoare şi calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei [(inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN)].

**Dacă oricare de mai sus vă este aplicabil, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentaţi un risc crescut de apariţie a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

- **Dacă luaţi:**
  - unele medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital),
  - medicamente pe bază de sunătoare *(Hypericum perforatum),* folosite pentru tratamentul depresiei,
  - rifampicină, un antibiotic.

**Dacă oricare de mai sus vă este aplicabil, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să folosiţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Rivaroxaban Accord şi dacă trebuie să fiţi ţinut sub supraveghere strictă.

**Sarcina şi alăptarea**
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, nu luaţi Rivaroxaban Accord. Dacă există posibilitatea să rămâneţi gravidă, utilizaţi o metodă de contracepţie eficace în timp ce luaţi Rivaroxaban Accord. Dacă rămâneţi gravidă în timpul utilizării acestui medicament, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Rivaroxaban Accord poate determina ameţeală (reacţie adversă frecventă) sau leşin (reacţie adversă mai puţin frecventă) (vezi pct. 4, „Reacţii adverse posibile”). Nu trebuie să conduceţi vehicule, să mergeţi cu bicicleta sau să folosiţi instrumente sau utilaje dacă aveţi aceste simptome.

**Rivaroxaban Accord** conţine lactoză şi sodiu
Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât trebuie să utilizaţi**
Doza recomandată este de un comprimat de 2,5 mg de două ori pe zi. Luaţi Rivaroxaban Accord la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi (de exemplu, un comprimat dimineaţa şi unul seara). Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă vă este greu să înghiţiţi comprimatul întreg, adresaţi-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteţi lua Rivaroxaban Accord. Comprimatul poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua.
Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit, prin intermediul unei sonde care ajunge în stomac.

Rivaroxaban Accord nu vi se va administra de unul singur.
Medicul dumneavoastră vă va spune să luaţi acid acetilsalicilic.
Dacă vi se administrează Rivaroxaban Accord după un sindrom coronarian acut, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați și ticlopidină.
Dacă primiți Rivaroxaban Accord după o procedură de deschidere a arterei îngustate sau închise de la nivelul piciorului, pentru restabilirea fluxului de sânge, medicul dumneavoastră vă poate prescrie, de asemenea, clopidogrel pentru a-l lua în plus față de acidul acetilsalicilic, pentru o perioadă scurtă.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate trebuie să luaţi din aceste medicamente (de obicei între 75 şi 100 mg acid acetilsalicilic pe zi, sau o doză zilnică de acid acetilsalicilic de 75 - 100 mg plus o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină).

**Când trebuie să luaţi Rivaroxaban Accord**
Tratamentul cu Rivaroxaban Accord după un sindrom coronarian acut trebuie iniţiat cât mai curând posibil după stabilizarea sindromului coronarian acut, cel mai devreme la 24 ore după internarea în

spital şi în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral (administrat injectabil) ar trebui, în mod normal, să fie întrerupt.
Medicul dumneavoastră vă va spune când să începeți tratamentul cu Rivaroxaban Accord dacă ați fost diagnosticat cu boală arterială coronariană sau cu boală arterială periferică.
Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuaţi tratamentul.

**Dacă luaţi mai mult Rivaroxaban Accord decât trebuie**
Luaţi imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă aţi luat prea multe comprimate de Rivaroxaban Accord. Utilizarea mai multor comprimate de Rivaroxaban Accord creşte riscul de sângerare.

**Dacă uitaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza omisă. Dacă aţi omis o doză, luaţi doza următoare la ora obişnuită.

**Dacă încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Luaţi Rivaroxaban Accord în mod regulat şi atâta timp cât medicul dumneavoastră vă prescrie acest medicament.

Nu încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetaţi să luaţi acest medicament, acest lucru poate creşte riscul de a avea un alt infarct miocardic sau accident vascular cerebral, sau poate creşte riscul de deces din cauza unei afecţiuni la nivelul inimii sau vaselor de sânge.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Rivaroxaban Accord poate determina sângerări care pot pune viaţa în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (şoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:

- **Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include durere de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, nivel scăzut de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunţată, oboseală, paloare, ameţeală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzaţie de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală**.**

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere strictă sau să vă modifice tratamentul.

- **Semne de reacţii grave la nivelul pielii**

- o erupţie trecătoare severă care se răspândeşte, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacţie la medicament, care provoacă erupţie trecătoare pe piele, febră, inflamaţie a organelor interne, anomalii ale sângelui şi boli sistemice (sindromul DRESS).
  Frecvenţa acestor reacţii adverse este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

- **Semne de reacţii alergice grave**

- umflare a feţei, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăţi la înghiţire; urticarie şi dificultăţi la respiraţie; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvenţele reacţiilor alergice grave sunt foarte rare (reacţii de tip anafilactic, inclusiv şoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) şi mai puţin frecvente (angioedem şi edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Lista generală a reacţiilor adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- scăderea numărului de celule roşii din sânge, care poate duce la paloarea pielii şi poate determina slăbiciune sau senzaţia de lipsă de aer
- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezenţa sângelui în urină şi sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerare la nivelul ţesuturilor sau a unei cavităţi a corpului (hematoame, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după o operaţie
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- edeme la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcţionării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, constipaţie, diaree,
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzaţia de ameţeală sau leşin la ridicarea în picioare),
- scăderea tonusului şi a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, ameţeli, leşin,
- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale unor enzime hepatice

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulaţii, care cauzează durere şi umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celulele care ajută la coagularea sângelui)
- reacţii alergice, inclusiv reacţii alergice la nivelul pielii
- tulburări ale funcţiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră),
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau hepatice sau ale numărului de trombocite
- leşin
- stare de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzaţie de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- sângerare la nivelul unui muşchi
- colestază (scădere a fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamare a ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- umflături localizate
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicaţie a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism).

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)
- acumulare de eozinofile, un tip de globule albe granulocitare din sânge care provoacă inflamaţie la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)
- insuficienţă renală după o sângerare severă,
- sângerare la nivelul rinichilor, uneori cu prezenţa sângelui în urină, care duce la incapacitatea rinichilor de a funcţiona în mod corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante)
- presiune crescută în interiorul muşchilor de la mâini sau picioare, după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzaţii modificate, amorţeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare).

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă atât pe cutie, cât şi pe fiecare blister sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

### Ce conţine Rivaroxaban Accord

- Substanţa activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conţine rivaroxaban 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Film
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mP.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

**Cum arată Rivaroxaban Accord şi conţinutul ambalajului**
Comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord 2,5 mg sunt de culoare galben-deschis, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL4” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripționată.

- Comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord sunt ambalate în blistere din PVC/aluminiu transparente disponibile:în blistere conţinând 28, 56, 98, 100, 168 sau 196 comprimate sau
- în blistere doză unitară perforate a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

De asemenea, comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord sunt disponibile în flacoane din PEÎD care conțin 30, 90 sau 500 comprimate.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Rivaroxaban Accord 10 mg comprimate filmate**
rivaroxaban

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord
3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează

Rivaroxaban Accord conţine rivaroxaban ca şi substanţă activă şi este utilizat la adulţi pentru
- a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, după o operaţie de înlocuire a şoldului sau a genunchiului. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament deoarece aveţi risc crescut de formare a cheagurilor de sânge, după ce aţi fost supus unei operaţii.
- a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) şi în vasele de sânge din plămâni (embolie pulmonară) şi pentru a preveni reapariţia cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la picioare şi/sau din plămâni.

Rivaroxaban Accord aparţine unei clase de medicamente numite medicamente antitrombotice. Acesta acţionează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendinţa sângelui de a forma cheaguri.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord

**Nu luaţi Rivaroxaban Accord**
- dacă sunteţi alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă prezentaţi sângerări în exces
- dacă aveţi o boală la nivelul unui organ al corpului care creşte riscul de sângerare gravă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenţie recentă pe creier sau la ochi)
- dacă luaţi medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepţia cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă
- dacă aveţi o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare
- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi

Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, **nu luaţi Rivaroxaban Accord şi spuneţi medicului dumneavoastră**.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi Rivaroxaban Accord**
- dacă aveţi risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveţi:
  - o boală de rinichi moderată sau severă, deoarece funcţia rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acţionează în corp
  - dacă luaţi alte medicamente pentru a preveni coagularea sângelui (de exemplu warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), atunci când schimbaţi tratamentul anticoagulant sau când primiţi heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menţine deschisă (vezi pct. „Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente")
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, necontrolată prin tratament medical
  - afecţiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamaţie a intestinelor sau stomacului, sau inflamaţie a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - o problemă cu vasele sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate şi pline cu puroi (bronşiectazie) sau dacă aţi avut anterior sângerare la nivelul plămânului.
- dacă aveți valvă protetică la nivelul inimii
- dacă medicul dumneavoastră constată că aveţi presiunea sângelui instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenţie chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat.

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

**Dacă trebuie să vi se efectueze o operaţie:**
- este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după operaţie exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- Dacă operaţia dumneavoastră implică aplicarea unui cateter sau injectarea la nivelul coloanei vertebrale (de exemplu pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru calmarea durerii):
  - este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
  - spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi senzaţie de amorţeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau dacă aveţi probleme cu intestinul sau cu vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesar tratamentul urgent.

**Copii şi adolescenţi**
Rivaroxaban Accord **nu este recomandat la pacienţii cu vârsta sub 18 ani.** Informaţiile privind utilizarea acestui medicament la copii şi adolescenţi sunt insuficiente.

**Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente**
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

- **Dacă luaţi**
- unele medicamente pentru infecţii fungice (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), cu excepţia cazului în care acestea se aplică numai pe piele
- comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
- unele medicamente pentru infecţii bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
- unele medicamente antivirale pentru HIV /SIDA (de exemplu ritonavir)
- alte medicamente pentru reducerea coagulării sângelui (de exemplu enoxaparină, clopidogrel sau antagonişti ai vitaminei K, cum sunt warfarina şi acenocumarolul)
- medicamente antiinflamatoare şi calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătăilor anormale ale inimii
- unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN)

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentaţi un risc crescut de apariţie a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

- **Dacă luaţi**
- unele medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
- medicamente din plante medicinale conţinând sunătoare (*Hypericum perforatum*), pentru tratamentul depresiei
- rifampicină, un antibiotic

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să folosiţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Rivaroxaban Accord şi dacă trebuie să fiţi ţinut sub supraveghere strictă.

**Sarcina şi alăptarea**
Nu luaţi Rivaroxaban Accord dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi. Dacă există posibilitatea să rămâneţi gravidă, utilizaţi o metodă de contracepţie eficace în timp ce luaţi Rivaroxaban Accord. Dacă rămâneţi gravidă în timpul utilizării acestui medicament, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Rivaroxaban Accord poate determina ameţeală (reacţie adversă frecventă) sau leşin (reacţie adversă mai puţin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”). Nu trebuie să conduceţi vehicule, să mergeţi cu bicicleta sau să folosiţi instrumente sau utilaje dacă aveţi aceste simptome.

**Rivaroxaban Accord conţine lactoză şi sodiu**
Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât trebuie să utilizaţi**

- Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, după o operaţie de înlocuire a şoldului sau a genunchiului,
  Doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi.

- Pentru a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare şi cheagurile de sânge din vasele de sânge din plămâni şi pentru a preveni reapariţia cheagurilor de sânge,
  După cel puțin 6 luni de tratament pentru cheagurile de sânge, doza recomandată este fie de un comprimat de 10 mg o dată pe zi, fie de un comprimat de 20 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră v-a prescris Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi.

Înghiţiţi comprimatul, de preferinţă cu apă.
Luați Rivaroxaban Accord cu sau fără alimente.

Dacă vă este greu să înghiţiţi comprimatul întreg, adresaţi-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteţi lua Rivaroxaban Accord. Comprimatul poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua.
Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit, prin intermediul unei sonde care ajunge în stomac.

**Când trebuie să luaţi Rivaroxaban Accord**
Luaţi comprimatul zilnic, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriţi.
Încercaţi să luaţi comprimatul la aceeaşi oră în fiecare zi, pentru a vă aduce aminte mai uşor.
Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuaţi tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene, după o operaţie de înlocuire a şoldului sau a genunchiului:
Luaţi primul comprimat la 6 - 10 ore după operaţie.
Dacă aţi avut o operaţie majoră la nivelul şoldului, de obicei trebuie să luaţi comprimatele timp de 5 săptămâni.
Dacă aţi avut o operaţie majoră la nivelul genunchiului, de obicei trebuie să luaţi comprimatele timp de 2 săptămâni.

**Dacă luaţi mai mult Rivaroxaban Accord decât trebuie**
Luaţi imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă aţi luat prea multe comprimate de Rivaroxaban Accord. Utilizarea mai multor comprimate de Rivaroxaban Accord creşte riscul de sângerare.

**Dacă uitaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Dacă aţi omis o doză, luaţi comprimatul imediat ce vă amintiţi. Luaţi următorul comprimat în ziua următoare şi apoi continuaţi să luaţi un comprimat pe zi în mod obişnuit.
Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Nu încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Rivaroxaban Accord împiedică apariţia unor tulburări grave.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Rivaroxaban Accord poate determina sângerări care pot pune viaţa în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (şoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:

- **Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau abundentă,
- slăbiciune foarte pronunţată, oboseală, paloare, ameţeală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzaţie de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală**.**

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere strictă sau să vă modifice tratamentul.

- **Semne de reacţii grave la nivelul pielii**

- o erupţie trecătoare severă care se răspândeşte, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacţie la medicament, care provoacă erupţie trecătoare pe piele, febră, inflamaţie a organelor interne, anomalii ale sângelui şi boli sistemice (sindromul DRESS). Frecvenţa acestor reacţii este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

- **Semne de reacţii alergice grave**

- umflarea feţei, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăţi la înghiţire; urticarie şi dificultăţi la respiraţie; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvenţele acestor reacţiilor alergice grave sunt foarte rare (reacţii de tip anafilactic, inclusiv şoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) şi mai puţin frecvente (angioedem şi edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Lista generală a reacţiilor adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scăderea numărului de celule roşii din sânge, care poate duce la paloarea pielii şi poate determina slăbiciune sau senzaţia de lipsă de aer
- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezenţa sângelui în urină şi sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerare la nivelul ţesuturilor sau a unei cavităţi a corpului (hematoame, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după o operaţie
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcţionării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, constipaţie, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzaţia de ameţeală sau leşin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului şi a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, ameţeli
- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale unor enzime hepatice

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de sângerare)

- sângerarea la nivelul unei articulaţii, care cauzează durere şi umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacţii alergice, inclusiv reacţii alergice la nivelul pielii
- tulburări ale funcţiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră)
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau hepatice sau ale numărului de trombocite
- leşin
- bătăi rapide ale inimii
- stare de rău
- senzaţie de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- sângerare la nivelul unui muşchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- umflături localizate
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicaţie a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)
- acumulare de eozinofile, un tip de globule albe granulocitare din sânge care provoacă inflamaţie la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)
- insuficienţă renală după o sângerare severă:
- sângerare la nivelul rinichilor, uneori cu prezenţa sângelui în urină, care duce la incapacitatea rinichilor de a funcţiona în mod corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante)
- presiune crescută în interiorul muşchilor de la mâini sau picioare, după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzaţii modificate, amorţeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe fiecare blister sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

### Ce conţine Rivaroxaban Accord

- Substanţa activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conţine rivaroxaban 10 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

### Cum arată Rivaroxaban Accord şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate Rivaroxaban Accord 10 mg sunt de culoare roz-deschis până la roz, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL1” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripționată.

- Comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord sunt ambalate în blistere din PVC/aluminiu transparente disponibile:în blistere conţinând 5, 10, 14, 28, 30, 98 sau 100 comprimate sau
- în blistere doză unitară perforate a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

De asemenea, comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord sunt disponibile în flacoane din PEÎD care conțin 30, 90 sau 500 comprimate.

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

### Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

### Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate**
**Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate**
rivaroxaban

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord
3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează

Rivaroxaban Accord conţine rivaroxaban ca şi substanţă activă şi este utilizat la adulţi pentru:
- a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (accident vascular cerebral) şi pe alte vase de sânge din organismul dumneavoastră dacă aveţi un ritm neregulat al inimii numit fibrilaţie atrială non-valvulară.
- a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) şi în vasele de sânge din plămâni (embolie pulmonară) şi pentru a preveni reapariţia cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la picioare şi/sau din plămâni.

Rivaroxaban Accord este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu o greutate corporală de 30 kg sau peste pentru:
- a trata cheagurile de sânge și a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge din plămâni, după tratamentul inițial de cel puțin 5 zile cu medicamente injectabile utilizate pentru tratarea cheagurilor de sânge.

Rivaroxaban Accord aparţine unei clase de medicamente numite medicamente antitrombotice. Acesta acţionează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendinţa sângelui de a forma cheaguri.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord

**Nu luaţi Rivaroxaban Accord**
- dacă sunteţi alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă prezentaţi sângerări în exces
- dacă aveţi o boală sau afecţiune la nivelul unui organ al corpului care creşte riscul de sângerare severă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenţie recentă la nivelul creierului sau la nivelul ochiului)
- dacă luaţi medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), cu excepţia cazurilor în care este schimbat tratamentul

anticoagulant sau aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă
- dacă aveţi o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare, inclusiv boală de ficat moderată sau severă
- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi

Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, **nu luaţi Rivaroxaban Accord şi spuneţi medicului dumneavoastră**.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi Rivaroxaban Accord**
- dacă aveţi risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveţi:
  - boală de rinichi severă pentru adulți și boală de rinichi moderată sau severă pentru copii și adolescenți, deoarece funcţia rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acţionează în corp
  - dacă luaţi alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă (vezi pct. „Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente”)
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, necontrolată prin tratament medical
  - afecţiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamaţie a intestinelor sau stomacului, sau inflamaţie a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - probleme ale vaselor sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate şi pline cu puroi (*bronşectazie*) sau dacă aţi avut anterior sângerare la nivelul plămânului
- dacă aveţi valvă protetică la nivelul inimii
- dacă medicul dumneavoastră constată că aveţi presiunea sângelui instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenţie chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care
- provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

**Dacă trebuie să vi se efectueze o operaţie**
- este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după operaţie exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operaţia implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră
  - spuneţi medicului dumneavoastră imediat dacă aveţi senzaţie de amorţeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârşitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgenţă.

**Copii şi adolescenţi**
Rivaroxaban Accord **nu este recomandat la copii cu o greutate corporală sub 30 kg.** Informaţiile privind utilizarea Rivaroxaban Accord la copii şi adolescenţi în indicațiile pentru adulți sunt insuficiente.

**Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente**
Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

- **Dacă luaţi**
  - unele medicamente pentru infecţii fungice (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), cu excepţia cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecţii bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină)
  - unele medicamente antivirale pentru HIV /SIDA (de exemplu ritonavir)
  - alte medicamente pentru reducerea coagulării sângelui (de exemplu enoxaparină, clopidogrel sau antagonişti ai vitaminei K, cum sunt warfarina sau acenocumarol)
  - medicamente antiinflamatoare şi calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN)

  **Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.
  Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentaţi un risc crescut de apariţie a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

- **Dacă luaţi**
  - unele medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
  - medicamente din plante medicinale conţinând sunătoare (*Hypericum perforatum*) pentru tratamentul depresiei
  - rifampicină, un antibiotic

  **Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să folosiţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Rivaroxaban Accord şi dacă trebuie să fiţi ţinut sub supraveghere strictă.

**Sarcina şi alăptarea**
Nu luaţi Rivaroxaban Accord dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi. Dacă există posibilitatea să rămâneţi gravidă, utilizaţi o metodă de contracepţie eficace în timp ce luaţi Rivaroxaban Accord. Dacă rămâneţi gravidă în timpul utilizării acestui medicament, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Rivaroxaban Accord poate determina ameţeală (reacţie adversă frecventă) sau leşin (reacţie adversă mai puţin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”). Nu trebuie să conduceţi vehicule, să mergeţi cu bicicleta sau să folosiţi instrumente sau utilaje dacă aveţi aceste simptome.

**Rivaroxaban Accord conţine lactoză şi sodiu**
Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Trebuie să luați Rivaroxaban Accord în timpul mesei.
Înghiţiţi comprimatul(ele), de preferinţă cu apă.

Dacă vă este greu să înghiţiţi comprimatul întreg, adresaţi-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteţi lua Rivaroxaban Accord. Comprimatul poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua. Acest amestec trebuie urmat imediat de alimente.
Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit, prin intermediul unei sonde care ajunge în stomac.

**Cât trebuie să utilizaţi**

- **Adulți**

▪ Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (*accident vascular cerebral*) şi pe alte vase de sânge din organismul dumneavoastră,
Doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi.
Dacă aveţi probleme la rinichi, doza poate fi redusă la un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg o dată pe zi.

Dacă aveţi nevoie de o procedură care tratează vasele de sânge blocate de la nivelul inimii (denumită
angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent), există dovezi limitate pentru reducerea
dozei la un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg o dată pe zi (sau un comprimat de Rivaroxaban Accord 10 mg o dată pe zi
dacă aveţi probleme cu rinichii), în asociere cu un medicament antiplachetar, cum ar fi clopidogrel.

▪ Pentru a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare şi cheagurile de sânge din vasele de sânge din plămâni şi pentru a preveni reapariţia cheagurilor de sânge.
Doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi.
După cel puțin 6 luni de tratament pentru cheagurile de sânge, medicul dumneavoastră poate decide să continue tratamentul fie cu un comprimat de 10 mg o dată pe zi, fie cu un comprimat de 20 mg o dată pe zi.
Dacă aveţi probleme la rinichi și luați un comprimat de Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de tratament după 3 săptămâni la un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

- **Copii și adolescenți**

Doza de Rivaroxaban Accord depinde de greutatea corporală și va fi calculată de medic.

▪ Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu **greutatea corporală cuprinsă între 30 kg și mai puțin de 50 kg** este de un comprimat de **Rivaroxaban Accord 15 mg** o dată pe zi.
▪ Doza recomandată pentru copiii și adolescenții cu **o greutate corporală de 50 kg** sau peste este de un comprimat de **Rivaroxaban Accord 20 mg** o dată pe zi.

Luați fiecare doză de Rivaroxaban Accord cu o băutură (cum ar fi, apă sau suc) în timpul unei mese. Luați comprimatele în fiecare zi la aproximativ aceeași oră. Luați în considerare configurarea unei alarme care să vă reamintească.
Pentru părinți sau persoana care îngrijește copilul: vă rugăm să supravegheați copilul pentru a vă asigura că întreaga doză este luată.
Având în vedere că doza de Rivaroxaban Accord se bazează pe greutatea corporală, este important să participați la vizitele programate la medic, deoarece poate fi necesar ca doza să fie ajustată pe măsură ce se modifică greutatea.
**Nu ajustați niciodată doza de Rivaroxaban Accord singur.** Medicul va ajusta doza dacă este necesar.

Nu divizați comprimatul în încercarea de furniza o fracțiune de doză de comprimat. Dacă este necesară o doză mai mică, vă rugăm să utilizați forma farmaceutică alternativă de rivaroxaban granule pentru suspensie orală disponibilă pe piață.
Pentru copiii și adolescenții care nu pot înghiți comprimate întregi, vă rugăm să utilizați rivaroxaban granule pentru suspensie orală.

Dacă nu este disponibilă suspensia orală, puteți zdrobi comprimatul de Rivaroxaban Accord și amesteca cu apă sau piure de mere imediat înaintea administrării. Mâncați alimente după ce ați luat acest amestec. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra, de asemenea, comprimatul de Rivaroxaban Accord zdrobit printr-o sondă stomacală.

**Dacă scuipați doza sau aveți vărsături**
- la mai puțin de 30 minute după ce ați luat Rivaroxaban Accord, luați o doză nouă.
- la mai mult de 30 minute după ce ați luat Rivaroxaban Accord, nu luați o doză nouă**.** În acest caz, luați următoarea doză de Rivaroxaban Accord la ora obișnuită.

Contactați medicul dacă scuipați doza sau aveți vărsături repetat după ce luați Rivaroxaban Accord.

**Când trebuie să luaţi Rivaroxaban Accord**
Luaţi comprimatul(ele) în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriţi.
Încercaţi să luaţi comprimatul(ele) la aceeaşi oră în fiecare zi, pentru a vă aduce aminte mai uşor.
Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuaţi tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul creierului (accident vascular cerebral) şi al altor vase de sânge din corpul dumneavoastră:
În cazul în care bătăile inimii dumneavoastră trebuie să fie aduse la normal prin procedura numită cardioversie, luaţi Rivaroxaban Accord la momentul la care vă spune medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Rivaroxaban Accord decât trebuie**
Luaţi imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă aţi luat prea multe comprimate de Rivaroxaban Accord. Utilizarea mai multor comprimate de Rivaroxaban Accord creşte riscul de sângerare.

**Dacă uitaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
- Adulți, copii și adolescenți:
  Dacă luaţi un comprimat de 20 mg sau un comprimat de 15 mg o dată pe zi şi aţi omis o doză, luaţi comprimatul imediat ce vă amintiţi. Nu luaţi mai mult de un comprimat într-o singură zi pentru a compensa doza uitată. Luaţi următorul comprimat în ziua următoare şi apoi continuaţi să luaţi un comprimat pe zi în mod obişnuit.

- Adulți:
  Dacă luaţi un comprimat de 15 mg de două ori pe zi şi aţi omis o doză, luaţi-o imediat ce vă amintiţi. Nu luaţi mai mult de două comprimate de 15 mg într-o singură zi. Dacă uitaţi să luaţi o doză, puteţi lua două comprimate de 15 mg în acelaşi timp pentru a administra un total de două comprimate (30 mg) într-o singură zi. În ziua următoare trebuie să continuaţi să luaţi un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în mod obişnuit.

**Dacă încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Nu încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Rivaroxaban Accord tratează şi previne tulburări grave.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Rivaroxaban Accord poate determina sângerare care poate pune viaţa în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (şoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse**:
**• Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau abundentă,
- slăbiciune foarte pronunţată, oboseală, paloare, ameţeală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzaţie de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere strictă sau să vă modifice tratamentul.

**Semne de reacţii grave la nivelul pielii**
- o erupţie trecătoare severă care se răspândeşte, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacţie la medicament, care provoacă erupţie trecătoare pe piele, febră, inflamaţie a organelor interne, anomalii ale sângelui şi boli sistemice (sindromul DRESS).
  Frecvenţa acestor reacţii adverse este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

**Semne de reacţii alergice grave:**
- umflare a feţei, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăţi la înghiţire; urticarie şi dificultăţi la respiraţie; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvenţele reacţiilor alergice grave sunt foarte rare (reacţii de tip anafilactic, inclusiv şoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) şi mai puţin frecvente (angioedem şi edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Lista generală a reacţiilor adverse posibile constatate la adulți, copii și adolescenți**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- scăderea numărului de celule roşii din sânge, care poate duce la paloarea pielii şi poate determina slăbiciune sau senzaţia de lipsă de aer
- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezenţa sângelui în urină şi sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerări la nivelul ţesuturilor sau a unei cavităţi a corpului (hematoame, echimoze (vânătăi))
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele

- sângerare după operaţie
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături (edeme) la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcţionării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, constipaţie, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzaţia de ameţeală sau leşin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului şi a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, ameţeli, leşin
- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale unor enzime din ficat

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulaţii, care cauzează durere şi umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacţii alergice, inclusiv reacţii alergice la nivelul pielii
- tulburări ale funcţiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră),
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau ale numărului de trombocite
- leşin
- stare generală de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzaţie de gură uscată
- urticarie.

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- sângerare la nivelul unui muşchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter),
- umflături localizate
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicaţie a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)
- acumulare de eozinofile, un tip de globule albe granulocitare din sânge care provoacă inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)
- insuficienţă renală după o sângerare severă,
- sângerare la nivelul rinichilor, uneori cu prezența sângelui în urină, care duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa în mod corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante)
- presiune crescută în interiorul muşchilor de la picioare sau braţe după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzaţii modificate, amorţeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare).

**Reacții adverse la copii și adolescenți**
În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Rivaroxaban Accord au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate.

Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- febră
- sângerare nazală
- vărsături

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- bătăi crescute ale inimii
- analize de sânge care pot indica o creștere a bilirubinei (pigment biliar)
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt globule care ajută la coagularea sângelui)
- sângerare menstruală crescută

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- analizele de sânge pot indica o creștere a unei subcategorii a bilirubinei (bilirubina directă, pigment biliar)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe fiecare blister sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Rivaroxaban Accord**
- Substanţa activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conţine rivaroxaban 15 mg sau 20 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)

Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

**Cum arată Rivaroxaban Accord şi conţinutul ambalajului**
Rivaroxaban Accord 15 mg: comprimate filmate de culoare roşie, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 5,00 mm, gravate cu „IL" pe una din feţe şi cu „2" pe cealaltă faţă.
Comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord 15 mg sunt ambalate în blistere din PVC/aluminiu transparente disponibile:
- în blistere conţinând 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 sau 100 comprimate sau

în blistere doză unitară perforate a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

De asemenea, comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord 15 mg sunt disponibile în flacoane din PEÎD care conțin 30, 90 sau 500 comprimate.

Rivaroxaban Accord 20 mg: comprimate filmate de culoare roşu- închis, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu„IL3" pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripționată.
- Comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord 20 mg sunt ambalate în blistere din PVC/aluminiu transparente disponibile: în blistere conţinând 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 sau 100 comprimate sau
- în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate a 10 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

De asemenea, comprimatele filmate de Rivaroxaban Accord 20 mg sunt disponibile în flacoane din PEÎD care conțin 30, 90 sau 500 comprimate.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95 200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Rivaroxaban Accord 15 mg comprimate filmate**
**Rivaroxaban Accord 20 mg comprimate filmate**

**Tratament de Iniţiere a terapiei**
Nu este destinat administrării la copii
rivaroxaban

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord
3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Rivaroxaban Accord şi pentru ce se utilizează

Rivaroxaban Accord conţine rivaroxaban ca şi substanţă activă şi este utilizat la adulţi pentru:
- a trata cheagurile de sânge formate pe venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) şi în vasele de sânge din plămâni (embolie pulmonară), şi pentru a preveni reapariţia cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la picioare şi/sau din plămâni.

Rivaroxaban Accord aparţine unei clase de medicamente numite medicamente antitrombotice. Acesta acţionează prin blocarea unui factor de coagulare (factorul Xa), reducând astfel tendinţa sângelui de a forma cheaguri.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Rivaroxaban Accord

**Nu luaţi Rivaroxaban Accord**
- dacă sunteţi alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă prezentaţi sângerări în exces
- dacă aveţi o boală sau afecţiune la nivelul unui organ al corpului care creşte riscul de sângerare severă (de exemplu ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenţie recentă la nivelul creierului sau la nivelul ochiului)
- dacă luaţi medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), cu excepţia cazurilor în care este schimbat tratamentul anticoagulant sau aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă
- dacă aveţi o boală de ficat care poate duce la risc crescut de sângerare, inclusiv boală de ficat moderată sau severă
- dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi

Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, **nu luaţi Rivaroxaban Accord şi spuneţi medicului dumneavoastră**.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi Rivaroxaban Accord**

- dacă aveţi risc crescut de sângerare, de exemplu atunci când aveţi:
  - boală de rinichi severă, deoarece funcţia rinichilor dumneavoastră poate fi afectată de cantitatea de medicament care acţionează în corp
  - dacă luaţi alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu warfarina, dabigatran, apixaban sau heparina), când este schimbat tratamentul anticoagulant sau când aveţi o linie venoasă sau arterială şi primiţi heparină prin această linie pentru a o menţine deschisă (vezi pct. „Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente")
  - tulburări de sângerare
  - tensiune arterială foarte mare, necontrolată prin tratament medical,
  - afecţiuni ale stomacului sau intestinului, care ar putea duce la sângerare, de exemplu, inflamaţie a intestinelor sau stomacului, sau inflamaţie a esofagului, de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boala în care acidul din stomac trece în sus, în esofag) sau tumori localizate în stomac sau intestin sau în tractul genital sau urinar
  - probleme ale vaselor sanguine situate în partea posterioară a ochilor dumneavoastră (retinopatie)
  - o boală de plămâni în cazul căreia bronhiile sunt dilatate şi pline cu puroi (*bronşectazie*) sau dacă aţi avut anterior sângerare la nivelul plămânului
- dacă aveţi valvă protetică la nivelul inimii
- dacă medicul dumneavoastră constată că aveţi presiunea sângelui instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenţie chirurgicală pentru înlăturarea unui cheag de sânge din plămâni.
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul ar putea fi schimbat

**Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.

**Dacă trebuie să vi se efectueze o operaţie:**

- este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după operaţie exact în momentul în care vi s-a spus de către medicul dumneavoastră.
- În cazul în care operaţia implică un cateter sau injectare în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luaţi Rivaroxaban Accord înainte şi după injectarea sau îndepărtarea cateterului, exact la momentul comunicat de către medicul dumneavoastră;
  - spuneţi medicului dumneavoastră imediat dacă aveţi senzaţie de amorţeală sau slăbiciune a picioarelor sau probleme ale intestinului sau vezicii urinare la sfârşitul anesteziei, deoarece este necesară îngrijirea medicală de urgenţă.

**Copii şi adolescenţi**

Rivaroxaban Accord pachet de inițiere a terapiei nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani deoarece este conceput în mod specific pentru inițierea tratamentului la pacienții adulți și nu este adecvat pentru utilizare la copii şi adolescenţi.

**Rivaroxaban Accord împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

- **Dacă luaţi**
  - unele medicamente pentru infecţii fungice (de exemplu fluconazol, itraconazol, voriconazol, posiconazol), cu excepţia cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - în care organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecţii bacteriene (de exemplu claritromicină, eritromicină) unele medicamente antivirale pentru HIV /SIDA (de exemplu ritonavir)
  - alte medicamente pentru reducerea coagulării sângelui (de exemplu enoxaparină, clopidogrel sau antagonişti ai vitaminei K, cum sunt warfarina sau acenocumarol)
  - medicamente antiinflamatoare şi calmante ale durerii (de exemplu naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedaronă, un medicament pentru tratamentul bătăilor anormale ale inimii
  - unele medicamente pentru tratamentul depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN)

  **Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să luaţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiţi tratat cu acest medicament şi dacă trebuie să rămâneţi sub supraveghere strictă.
  Dacă medicul dumneavoastră consideră că prezentaţi un risc crescut de apariţie a unor ulcere la stomac sau la nivel intestinal, poate utiliza un tratament de prevenire a ulcerului.

- **Dacă luaţi**
  - unele medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital),
  - medicamente din plante medicinale conţinând sunătoare (*Hypericum perforatum*) pentru tratamentul depresiei,
  - rifampicină, un antibiotic.

  **Dacă sunteţi în oricare dintre aceste situaţii, spuneţi medicului dumneavoastră** înainte să folosiţi Rivaroxaban Accord, deoarece efectul Rivaroxaban Accord poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze Rivaroxaban Accord şi dacă trebuie să fiţi ţinut sub supraveghere strictă.

**Sarcina şi alăptarea**
Nu luaţi Rivaroxaban Accord dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi. Dacă există posibilitatea să rămâneţi gravidă, utilizaţi o metodă de contracepţie eficace în timp ce luaţi Rivaroxaban Accord. Dacă rămâneţi gravidă în timpul utilizării acestui medicament, spuneţi imediat medicului dumneavoastră, care va decide care este modalitatea corectă de tratament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Rivaroxaban Accord poate determina ameţeală (reacţie adversă frecventă) sau leşin (reacţie adversă mai puţin frecventă) (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”). Nu trebuie să conduceţi vehicule, să mergeţi cu bicicleta sau să folosiţi instrumente sau utilaje dacă aveţi aceste simptome.

**Rivaroxaban Accord conţine lactoză şi sodiu**
Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 3. Cum să luaţi Rivaroxaban Accord

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.
Trebuie să luați Rivaroxaban Accord în timpul mesei.

Înghiţiţi comprimatul(ele), de preferinţă cu apă.

Dacă vă este greu să înghiţiţi comprimatul întreg, adresaţi-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte moduri în care puteţi lua Rivaroxaban Accord. Comprimatul poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de a-l lua. Acest amestec trebuie urmat imediat de alimente.
Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Rivaroxaban Accord zdrobit, prin intermediul unei sonde care ajunge în stomac.

**Cât trebuie să utilizaţi**
Doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după cele 3 săptămâni, doza recomandată este de un comprimat de Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi.
Acest pachet de iniţiere a terapiei Rivaroxaban Accord 15 mg şi 20 mg este doar pentru primele 4 săptămâni de tratament.
La finalizarea acestui pachet, tratamentul va continua cu Rivaroxaban Accord 20 mg o dată pe zi aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
Dacă aveţi probleme la rinichi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de tratament după 3 săptămâni la un comprimat de Rivaroxaban Accord 15 mg o dată pe zi dacă riscul de sângerare este mai mare decât riscul de a avea un alt cheag de sânge.

**Când trebuie să luaţi Rivaroxaban Accord**
Luaţi comprimatul(ele) în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriţi.
Încercaţi să luaţi comprimatul(ele) la aceeaşi oră în fiecare zi, pentru a vă aduce aminte mai uşor.
Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuaţi tratamentul.

**Dacă luaţi mai mult Rivaroxaban Accord decât trebuie**
Luaţi imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă aţi luat prea multe comprimate de Rivaroxaban Accord. Utilizarea mai multor comprimate de Rivaroxaban Accord creşte riscul de sângerare.

**Dacă uitaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
- Dacă luaţi un comprimat de 15 mg de două ori pe zi şi aţi omis o doză, luaţi-o imediat ce vă amintiţi. Nu luaţi mai mult de două comprimate de 15 mg într-o singură zi. Dacă uitaţi să luaţi o doză, puteţi lua două comprimate de 15 mg în acelaşi timp pentru a administra un total de două comprimate (30 mg) într-o singură zi. În ziua următoare trebuie să continuaţi să luaţi un comprimat de 15 mg de două ori pe zi în mod obişnuit.

- Dacă luaţi un comprimat de 20 mg sau un comprimat de 15 mg o dată pe zi şi aţi omis o doză, luaţi comprimatul imediat ce vă amintiţi. Nu luaţi mai mult de un comprimat într-o singură zi pentru a compensa doza uitată. Luaţi următorul comprimat în ziua următoare şi apoi continuaţi să luaţi un comprimat pe zi în mod obişnuit.

**Dacă încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord**
Nu încetaţi să luaţi Rivaroxaban Accord fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Rivaroxaban Accord tratează şi previne tulburări grave.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Similar altor medicamente pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Rivaroxaban Accord poate determina sângerare care poate pune viaţa în pericol. Sângerarea excesivă poate duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (şoc). În unele cazuri sângerarea poate să nu fie evidentă.

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse**:
**• Semne de sângerare**

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. O urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau abundentă
- slăbiciune foarte pronunţată, oboseală, paloare, ameţeală, durere de cap, umflături inexplicabile, senzaţie de lipsă de aer, durere în piept sau angină pectorală.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ţină sub supraveghere strictă sau să vă modifice tratamentul.

- **Semne de reacţii grave la nivelul pielii**

- o erupţie trecătoare severă care se răspândeşte, vezicule sau leziuni ale mucoaselor de exemplu, în gură sau la nivelul ochilor (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- o reacţie la medicament, care provoacă erupţie trecătoare pe piele, febră, inflamaţie a organelor interne, anomalii ale sângelui şi boli sistemice (sindromul DRESS).
  Frecvenţa acestor reacţii adverse este foarte rară (până la 1 din 10000 persoane).

**Semne de reacţii alergice grave**
- umflare a feţei, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăţi la înghiţire; urticarie şi dificultăţi la respiraţie; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvenţele reacţiilor alergice grave sunt foarte rare (reacţii de tip anafilactic, inclusiv şoc anafilactic; pot afecta până la 1 din 10000 persoane) şi mai puţin frecvente (angioedem şi edem alergic; pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Lista generală a reacţiilor adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- scăderea numărului de celule roşii din sânge, care poate duce la paloarea pielii şi poate determina slăbiciune sau senzaţia de lipsă de aer
- sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, sângerare urogenitală (inclusiv prezenţa sângelui în urină şi sângerare menstruală abundentă), sângerare nazală, sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochiului (inclusiv sângerare la nivelul albului ochilor)
- sângerări la nivelul ţesuturilor sau a unei cavităţi a corpului (hematoame, echimoze (vânătăi))
- tuse cu sânge
- sângerare la nivelul pielii sau sub piele
- sângerare după operaţie
- scurgeri de sânge sau lichid de la nivelul plăgii chirurgicale
- umflături (edeme) la nivelul membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcţionării rinichilor (poate fi observată în testele realizate de către medicul dumneavoastră),
- febră
- durere de stomac, indigestie, greață sau vărsături, constipaţie, diaree
- tensiune arterială mică (simptomele pot fi senzaţia de ameţeală sau leşin la ridicarea în picioare)
- scăderea tonusului şi a energiei în general (slăbiciune, oboseală), durere de cap, ameţeli, leşin
- erupţii trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale unor enzime din ficat

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- sângerare la nivelul creierului sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de sângerare)
- sângerarea la nivelul unei articulaţii, care cauzează durere şi umflare
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite; trombocitele sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacţii alergice, inclusiv reacţii alergice la nivelul pielii
- tulburări ale funcţiilor ficatului (pot fi observate prin analize efectuate de medicul dumneavoastră),
- analizele de sânge pot arăta creşteri ale bilirubinei, ale unor enzime pancreatice sau ale numărului de trombocite
- leşin
- stare generală de rău
- bătăi rapide ale inimii
- senzaţie de gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- sângerare la nivelul unui muşchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamarea ficatului, inclusiv leziuni ale ficatului)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- umflături localizate
- acumulare de sânge (hematom) în zona inghinală ca o complicaţie a unei proceduri cardiace, prin care un cateter se introduce în artera piciorului dumneavoastră (pseudoanevrism)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)
- acumulare de eozinofile, un tip de globule albe granulocitare din sânge care provoacă inflamaţie la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Cu frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)
- insuficienţă renală după o sângerare severă
- sângerare la nivelul rinichilor, uneori cu prezenţa sângelui în urină, care duce la incapacitatea rinichilor de a funcţiona în mod corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante)
- presiune crescută în interiorul muşchilor de la picioare sau braţe după o sângerare, care poate duce la durere, umflare, senzaţii modificate, amorţeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o sângerare)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Rivaroxaban Accord

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Rivaroxaban Accord**

- Substanţa activă este rivaroxaban. Fiecare comprimat conţine 15 mg sau respectiv 20 mg rivaroxaban.
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Silice coloidală anhidră (E551)
Stearat de magneziu (E572)

Filmul
Macrogol 4000 (E1521)
Hipromeloză 2910 (vâscozitate nominală 5,1 mPa.s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roşu de fer (E172)

**Cum arată Rivaroxaban Accord şi conţinutul ambalajului**
Rivaroxaban Accord 15 mg: comprimate filmate de culoare roşie, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 5,00 mm, gravate cu „IL” pe una din feţe şi cu „2” pe cealaltă faţă.
Rivaroxaban Accord 20 mg: comprimate filmate de culoare roşu-închis, rotunde, biconvexe, cu diametru de aproximativ 6,00 mm, gravate cu „IL3” pe una din feţe şi cu cealaltă faţă neinscripţionată.
Pachetul de iniţiere a terapiei pentru primele 4 săptămâni: fiecare pachet de 49 comprimate filmate pentru primele 4 săptămâni conţine:
42 comprimate filmate conţinând 15 mg rivaroxaban şi 7 comprimate filmate conţinând 20 mg rivaroxaban într-un portofel.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Olanda

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/ .