

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Svariya 10 mg film orodispersabil

## 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare film orodispersabil conține 10 mg de Rivaroxaban

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare film orodispersabil conține hidroxistearat de macroglicerol 0,125 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct.6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Film orodispersabil

Film subțire, de culoare roșu deschis, de formă dreptunghiulară, care se dizolvă în gură. Fiecare film are aproximativ 20 x 28 mm și ***o grosime de 0,080 mm.***

## 4. INFORMAȚII CLINICE

### 4. Indicații terapeutice

Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți. (A se vedea secțiunea 4.4 pentru pacienții cu EP hemodinamic instabilă.)

### 4.2 Posologie și mod de administrare

#### Posologie

*Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului*

Doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrat oral o dată pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 6-10 ore după operație, cu condiția ca hemostaza să fi fost stabilită.

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

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la șold, se recomandă o durată a tratamentului de 5 săptămâni.
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la genunchi, se recomandă o durată a tratamentului de 2 săptămâni.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia Svariya imediat și apoi să continue a doua zi cu o singură doză pe zi, ca și până atunci.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente*

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

Trebuie luată în considerare o durată scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocate de factori de risc tranzitorii majori (de exemplu, intervenții chirurgicale majore recente sau traume). Trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului la pacienții cu TVP sau EP provocate care nu sunt asociate cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocate sau antecedente de TVP sau EP recurente.

Când este indicată prevenirea prelungită a TVP și EP recurente (după finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurente este considerat ridicat, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau care au dezvoltat TVP sau EP recurente în timpul prevenirii prelungite cu Svariya 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare o doză de Svariya 20 mg o dată pe zi.

Durata terapiei și selectarea dozei trebuie individualizate după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului în raport cu riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

|                                               | <b>Perioada de timp</b>                                               | <b>Schema de dozare</b>                   | <b>Doza zilnică totală</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
| Tratamentul și prevenirea TVP și EP recurente | Zilele 1-21                                                           | 15 mg de două ori pe zi                   | 30                         |
|                                               | Ziua 22 și următoarele                                                | 20 mg o dată pe zi                        | 20 mg                      |
| Prevenirea recurenței TVP și EP               | După finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi | 10 sau 20 mg               |

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (ziua 1 - 21), pacientul trebuie să ia Svariya imediat pentru a asigura administrarea a 30 mg Svariya pe zi. În acest caz, se pot lua simultan două filme orodispersabile de 15 mg. Pacientul trebuie să continue cu administrarea regulată de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor, în ziua următoare.

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu o singură administrare pe zi, pacientul trebuie să ia Svariya imediat și să continue a doua zi cu administrarea recomandată de o singură dată pe zi. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (VKA) la Svariya*

Pentru pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței, tratamentul cu VKA trebuie întrerupt și terapia cu Svariya trebuie inițiată odată ce INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea pacienților de la VKA la Svariya, valorile raportului internațional normalizat (INR) vor fi fals crescute după administrarea Svariya. INR nu este valabil pentru măsurarea activității anticoagulante a Svariya și, prin urmare, nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Svariya la antagoniști ai vitaminei K (VKA)*

Există posibilitatea unei anticoagulări inadecvate în timpul tranziției de la Svariya la VKA. Trebuie asigurată o anticoagulare adecvată continuă în timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ. Trebuie remarcat faptul că Svariya poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienții care trec de la Svariya la VKA, VKA trebuie administrat concomitent până când INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de conversie, trebuie utilizată doza inițială standard de VKA, urmată de doza de VKA, conform indicațiilor testului INR. În timp ce pacienții sunt tratați atât cu Svariya, cât și cu VKA, INR nu trebuie testat mai devreme de 24 de ore după doza anterioară, dar

înainte de următoarea doză de Svariya. Odată ce Svariya este întrerupt, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la cel puțin 24 de ore după ultima doză (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Trecerea de la anticoagulante parenterale la Svariya*

Pentru pacienții care primesc în prezent un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Svariya cu 0 până la 2 ore înainte de ora la care ar fi programată următoarea administrare a medicamentului parenteral (de exemplu, heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării unui medicament parenteral administrat în mod continuu (de exemplu, heparină nefracționată intravenoasă).

#### *Trecerea de la Svariya la anticoagulante parenterale*

Administrați prima doză de anticoagulant parenteral la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Svariya.

#### *Populații speciale*

##### Insuficiență renală

Datele clinice limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că concentrațiile plasmatice de rivaroxaban sunt semnificativ crescute. Prin urmare, Svariya trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi secțiunile 4.4 și 5.2).

- Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30- 49 ml/min) (vezi secțiunea 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente, nu este necesară ajustarea dozei recomandate la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) (vezi secțiunea 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min): pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi dacă riscul evaluat de sângerare al pacientului depășește riscul de TVP și EP recurente. Recomandarea privind utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelarea farmacocinetică și nu a fost studiată în acest context clinic (vezi secțiunile 4.4, 5.1 și 5.2).

Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei recomandate.

##### Insuficiență hepatică

Svariya este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child Pugh B și C (vezi secțiunile 4.3 și 5.2).

##### Populația vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi secțiunea 5.2)

##### Greutate corporală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi secțiunea 5.2)

##### Sex

Nu se ajustează doza (vezi secțiunea 5.2)

##### Populația pediatrică

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

#### Mod de administrare

Svarya 10 mg film orodispersabil este destinat administrării orale și pot fi luat cu sau fără alimente și, de asemenea, cu sau fără apă (vezi pct. 5.2). Filmul trebuie lăsat să se dezintegreze în gura pacientului înainte de a fi înghițit împreună cu saliva.

- a) Pentru a deschide plicul, acesta trebuie ținut cu partea mai scurtă orientată în sus, marcată cu o săgeată.
- b) Plicul trebuie apoi deschis prin separarea ușoară a celor două părți la marcajul săgeții. Fiecare parte trebuie ținută între degetul mare și arătător, folosind o mână pentru fiecare parte.
- c) Ambele părți ale plicului trebuie rupte în direcții opuse până când sunt complet separate. Filmul orodispersabil va fi expus și se va afla pe una dintre jumătățile plicului.
- d) Filmul orodispersabil trebuie îndepărtat din plic cu degetele uscate și așezat direct pe limbă. Gura pacientului trebuie să fie goală. Filmul orodispersabil trebuie luat imediat după deschiderea plicului.

Important: Filmul orodispersabil nu trebuie manipulat cu mâinile umede.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

Sângerare activă semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziuni sau afecțiuni considerate a prezenta un risc semnificativ de hemoragie majoră. Acestea pot include ulceratii gastrointestinale actuale sau recente, prezența neoplasmelor maligne cu risc ridicat de sângerare, leziuni cerebrale sau spinale recente, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparină nefracționată (UFH), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivați ai heparinei (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.), cu excepția circumstanțelor specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant (vezi secțiunea 4.2) sau când UFH este administrată în doze necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial deschis (vezi secțiunea 4.5).

Boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv pacienți cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 5.2).

Sarcina și alăptarea (vezi secțiunea 4.6).

### **4.4 Avertismente și precauții speciale de utilizare**

Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practica anticoagulării pe toată durata tratamentului.

#### Risc hemoragic

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau Svarya trebuie să fie supravegheați cu atenție pentru a detecta semne de sângerare. Se recomandă utilizarea cu precauție în afecțiuni cu risc crescut

de hemoragie e.ă. Administrarea Svarya trebuie  nterupt  dacă apare o hemoragie severă (vezi secțiunea 4.9).

 n studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute)  i anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte  i cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat.

Mai multe subgrupuri de pacienți, detaliate mai jos, prezintă un risc crescut de sângerare. Ace i pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru semne  i simptome de complicații hemoragice  i anemie după inițierea tratamentului (vezi secțiunea 4.8). La pacienții care primesc Svarya pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a șoldului sau genunchiului, acest lucru se poate face prin examinarea fizică regulată a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale  i măsurarea periodică a hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea unui loc de sângerare.

De i tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, nivelurile de rivaroxaban măsurate cu un test cantitativ calibrat anti-factor Xa pot fi utile în situații excep ionale în care cuno terea expunerii la rivaroxaban poate ajuta la luarea deciziilor clinice, de exemplu în caz de supradozaj  i intervenții chirurgicale de urgen  (vezi secțiunile 5.1 și 5.2).

#### Insuficien  renală

La pacienții cu insuficien  renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), nivelurile plasmatice de rivaroxaban pot fi semnificativ crescute (de 1,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare.

Svarya trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15  i 29 ml/min.

Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi secțiunile 4.2  i 5.2).

La pacienții cu insuficien  renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban, Svarya trebuie utilizat cu precauție (vezi secțiunea 4.5).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice (cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol  i posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, c t  i ai P-gp  i, prin urmare, pot crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban până la un nivel relevant din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare (vezi secțiunea 4.5).

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (ASA)  i inhibitorii agregării plachetare sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)  i inhibitorii recaptării serotoninei  i norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală gastrointestinală ulcerativă, se poate lua în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi secțiunea 4.5).

#### Alți factori de risc hemoragic

La fel ca  i în cazul altor antikoagulate, rivaroxabanul nu este recomandat pacienților cu risc crescut de sângerare, cum ar fi:

- tulburări congenitale sau dobândite de coagulare

- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale fără ulcerații active care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu, boala inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boala de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de hemoragie și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc ridicat de hemoragie, utilizarea rivaroxabanului este contraindicată (vezi secțiunea 4.3).

#### Pacienți cu valve protetice

Rivaroxabanul nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au suferit recent o înlocuire transcateteră a valvei aortice (TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxabanul asigură o anticoagulare adecvată la această populație de pacienți. Tratamentul cu Svarya nu este recomandat pentru acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOAC), inclusiv rivaroxabanul, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții care sunt triplu pozitivi (pentru anticoagulantul lupus, anticorpii anticardiolipină și anticorpilor anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC ar putea fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

#### Chirurgia fracturii de șold

Rivaroxabanul nu a fost studiat în studii clinice intervenționale la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractură de șold, pentru a evalua eficacitatea și siguranța.

#### Pacienți cu EP hemodinamic instabili sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

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

#### Anestezie spinală/epidurală sau puncție

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu agenți antitrombotici pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă riscul de a dezvolta un hematoma epidural sau spinal care poate duce la paralizie pe termen lung sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau de utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi crescut și de puncțiile epidurale sau spinale traumatice sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție intestinală sau vezicală). Dacă se observă compromiterea neurologică, este necesar un diagnostic și un tratament urgent. Înainte de intervenția neuraxială, medicul trebuie să ia în considerare beneficiile potențiale în raport cu riscurile la pacienții anticoagulați sau la pacienții care urmează să fie anticoagulați pentru tromboprofilaxie.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxabanului și a anesteziei neuraxiale (epidurale/spinale) sau a puncției spinale, trebuie luat în considerare profilul

farmacocinetic al rivaroxabanului. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se efectuează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxabanului este estimat a fi scăzut (vezi secțiunea 5.2).

Trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare de rivaroxaban înainte de îndepărtarea unui cateter epidural. După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban.

În cazul unei puncții traumatice, administrarea rivaroxabanului trebuie amânată cu 24 de ore.

#### Recomandări privind dozarea înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale, altele decât operațiile electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, administrarea Svarya 10 mg trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenție, dacă este posibil și pe baza judecății clinice a medicului.

Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare trebuie evaluat în raport cu urgența intervenției.

Svarya trebuie reluat cât mai curând posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, cu condiția ca situația clinică să permită acest lucru și să se fi stabilit o hemostază adecvată, conform determinării medicului curant (vezi pct. 5.2).

#### Populația vârstnică

Vârsta înaintată poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Reacții dermatologice

Reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroza epidermică toxică și sindromul DRESS, au fost raportate în timpul supravegherii post-comercializare în asociere cu utilizarea rivaroxabanului (vezi secțiunea 4.8). Pacienții par să prezinte cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul tratamentului: debutul reacției apare în majoritatea cazurilor în primele săptămâni de tratament. Rivaroxabanul trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, extinsă, intensă și/sau cu vezicule) sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate în asociere cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații despre excipienți

Macrogolglicerol hidroxistearatul poate provoca tulburări gastrice și diaree.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per unitate de doză, adică este practic „fără sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Inhibitori ai CYP3A4 și P-gp

Administrarea concomitentă de rivaroxaban cu ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a condus la o creștere de 2,6 ori / 2,5 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și la o creștere de 1,7 ori / 1,6 ori a C<sub>max</sub> mediu al rivaroxabanului, cu creșteri semnificative ale efectelor farmacodinamice, care pot duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice, cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori de protează HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (vezi secțiunea 4.4).

Se preconizează că substanțele active care inhibă puternic doar una dintre căile de eliminare a rivaroxabanului, fie CYP3A4, fie P-gp, vor crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban într-o măsură mai mică. Claritromicina (500 mg de două ori pe zi), de exemplu, considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al P-gp, a determinat o creștere de 1,5 ori a AUC mediu a rivaroxabanului și o creștere de 1,4 ori a C<sub>(max)</sub>. Interacțiunea cu claritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care inhibă moderat CYP3A4 și P-gp, a condus la o creștere de 1,3 ori a AUC mediu și  $C_{\max}$  a rivaroxabanului. Interacțiunea cu eritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a AUC mediu și o creștere de 1,6 ori a  $C_{\max}$  a rivaroxabanului, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a AUC mediu și o creștere de 1,6 ori a  $C_{\max}$  a rivaroxabanului, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este aditiv la cel al insuficienței renale (vezi secțiunea 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a AUC mediu a rivaroxabanului și o creștere de 1,3 ori a  $C_{\max}$  mediu. Interacțiunea cu fluconazolul nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Având în vedere datele clinice limitate disponibile cu privire la dronedarona, administrarea concomitentă cu rivaroxaban trebuie evitată.

#### Anticoagulante

După administrarea combinată de enoxaparină (doză unică de 40 mg) cu rivaroxaban (doză unică de 10 mg) s-a observat un efect aditiv asupra activității anti-factor Xa, fără efecte suplimentare asupra testelor de coagulare (PT, aPTT). Enoxaparina nu a afectat farmacocinetica rivaroxabanului.

Datorită riscului crescut de sângerare, trebuie luate măsuri de precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu orice alte anticoagulante (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).

#### AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat nicio prelungire clinică relevantă a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat.

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

Clopidogrelul (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de întreținere de 75 mg) nu a prezentat o interacțiune farmacocinetică cu rivaroxabanul (15 mg), dar s-a observat o creștere relevantă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară, P-selectina sau nivelurile receptorilor GPIIb/IIIa.

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

#### SSRI/SNRI

Ca și în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu SSRI sau SNRI, datorită efectului lor raportat asupra trombocitelor. Atunci când au fost utilizate concomitent în programul clinic cu rivaroxaban, s-au observat rate numerice mai mari de sângeri majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic în toate grupurile de tratament.

#### Warfarina

La pacienții care au trecut de la warfarină (antagonist al vitaminei K, INR 2,0-3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) mai mult decât în mod aditiv (pot fi observate valori INR individuale

de până la 12), în timp ce efectele asupra aPTT, inhibarea activității factorului Xa și potențialul trombinei endogene au fost aditive.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxabanului în timpul perioadei de conversie, se pot utiliza activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece aceste teste nu au fost afectate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (inclusiv PT, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și ETP) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în timpul perioadei de conversie, se poate utiliza măsurarea INR la  $C_{\min}$  al rivaroxabanului (24 de ore după administrarea anterioară de rivaroxaban), deoarece acest test este minim afectat de rivaroxaban în acest moment.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între warfarină și rivaroxaban.

#### Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a rivaroxabanului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4, a condus la o scădere de aproximativ 50% a AUC mediu al rivaroxabanului, cu scăderi paralele ale efectelor sale farmacodinamice. Utilizarea concomitentă a rivaroxabanului cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce, de asemenea, la reducerea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este supravegheat îndeaproape pentru semne și simptome de tromboză.

#### Alte terapii concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic atunci când rivaroxabanul a fost administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al P-gp), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și P-gp) sau omeprazol (inhibitor al pompei de protoni). Rivaroxabanul nu inhibă și nu induce niciun izoform CYP major, cum ar fi CYP3A4.

Nu s-au observat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu alimentele (vezi secțiunea 4.2).

#### Parametri de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu, PT, aPTT, HepTest) sunt afectați, așa cum era de așteptat, de modul de acțiune al rivaroxabanului (vezi secțiunea 5.1).

### **4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă (vezi secțiunea 5.3). Datorită potențialei toxicități reproductive, riscul intrinsec de sângerare și dovezilor că rivaroxabanul traversează placenta, Svarya este contraindicat în timpul sarcinii (vezi secțiunea 4.3).

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

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile care alăptează. Datele obținute la animale indică faptul că rivaroxabanul se secretă în lapte. Prin urmare, Svarya este contraindicat în timpul alăptării (vezi secțiunea 4.3). Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abstinența de la tratament.

#### Fertilitate

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. Într-un studiu privind fertilitatea masculină și feminină la șobolani nu s-au observat efecte (vezi secțiunea 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje**

Svariya are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopă (frecvență: puțin frecventă) și amețeli (frecvență: frecventă) (vezi secțiunea 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

#### 4.8 Efecte nedorite

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța rivaroxabanului a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

În total, 69 608 pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 488 de pacienți pediatrici din două studii de fază II și două studii de fază III au fost expuși la rivaroxaban.

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

| Indicație                                                                                                                                                 | Număr de pacienți* | Doza zilnică totală                                                                                                                                                  | Durata maximă a tratamentului |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchi           | 6.097              | 10 mg                                                                                                                                                                | 39 zile                       |
| Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                                         | 3.997              | 10 mg                                                                                                                                                                | 39 zile                       |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței                                                            | 6.790              | Zilele 1-21: 30 mg Ziua 22 și următoarele: 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 | 32                 | Doză ajustată în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg Rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni                       |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară                                        | 7.750              | 20 mg                                                                                                                                                                | 41 luni                       |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS                                                                                         | 10.225             | 5 mg sau 10 mg, administrate concomitent cu ASA sau ASA plus clopidogrel sau ticlopidină                                                                             | 31 luni                       |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD                                                                                          | 18.244             | 5 mg coadministrat cu ASA sau 10 mg singur                                                                                                                           | 47                            |
|                                                                                                                                                           | 3.256              | 5 mg administrate concomitent cu ASA                                                                                                                                 | 42 luni                       |

\* Pacienți expuși la cel puțin o doză de rivaroxaban

\*\* Din studiul VOYAGER PAD

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi secțiunea 4.4. și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Cele mai frecvente hemoragii raportate au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia gastrointestinală (3,8 %).

**Tabelul 2: Ratele evenimentelor de sângerare\* și anemie la pacienții expuși la rivaroxaban în studiile de fază III finalizate la adulți și copii**

| Indicație                                                                                                                                                | Orice sângerare              | Anemie                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului      | 6,8% dintre pacienți         | 5,9% dintre pacienți            |
| Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                   | 12,6% dintre pacienți        | 2,1% dintre pacienți            |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea de recurență                                                                                                           | 23% dintre pacienți          | 1,6% dintre pacienți            |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copii 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 de ani-pacient     | 2,5 la 100 de ani-pacient       |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS                                                                                        | 22 la 100 de pacienți ani    | 1,4 la 100 de pacienți ani      |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD                                                                                         | 6,7 la 100 de ani-pacient    | 0,15 la 100 de ani-pacient**    |
|                                                                                                                                                          | 8,38 la 100 de ani-pacient # | 0,74 la 100 de ani-pacient*** # |

\* Pentru toate studiile privind rivaroxabanul, toate evenimentele hemoragice sunt colectate, raportate și evaluate.

\*\* În studiul COMPASS, incidența anemiei este scăzută, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse.

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse.

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în asociere cu rivaroxaban la pacienții adulți și copii sunt rezumate în Tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasa de organe (în MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ )

foarte rare ( $< 1/10.000$ )

nu se cunoaște (nu poate fi estimat pe baza datelor disponibile)

**Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți în studiile clinice de fază III sau prin utilizarea post-comercializare\* și în două studii de fază II și două studii de fază III la pacienții pediatrici**

| Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Nu se cunoaște |
|-----------|---------------------|------|-------------|----------------|
|-----------|---------------------|------|-------------|----------------|

|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|
| <b>Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Anemie (inclusiv parametrii de laborator corespunzători)                                                                                                                                            | Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie                                       |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
|                                                                                                                                                                                                     | Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic                                                                |                                                                                                                                          | Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic |  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Amețeli, cefalee                                                                                                                                                                                    | Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă                                                                                  |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări oculare</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală ă)                                                                                                                                              |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
|                                                                                                                                                                                                     | Tahicardie                                                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Hipotensiune, hematom                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Epistaxis, hemoptizie                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                          | Pneumonie eozinofilică                         |  |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Sângerări gingivale, hemoragii gastrointestinale (inclusiv hemoragii rectale), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup> | Gură uscată                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                |  |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Creșterea transaminazelor                                                                                                                                                                           | Insuficiență hepatică, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline în sânge <sup>A</sup> , creșterea GGT <sup>A</sup> | Icter, creșterea bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) |                                                |  |
| <b>Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                |  |
| Prurit (inclusiv cazuri rare de prurit)                                                                                                                                                             | Urticarie                                                                                                                      |                                                                                                                                          | Sindromul Stevens-Johnson/Necroliza            |  |

|                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| generalizat), erupții cutanate, echimoze, hemoragii cutanate și subcutanate                                                                                               |                                                                                               |                                      | epidermică toxică, sindromul DRESS |                                                                                                                                                        |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                                                                                                           |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
| Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>                                                                                                                             | Hemoragie articulară                                                                          | Hemoragie musculară                  |                                    | Sindromul de compartiment secundar unei hemoragii                                                                                                      |
| <b>Tulburări renale și urinare</b>                                                                                                                                        |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei, creșterea ureei sanguine) |                                                                                               |                                      |                                    | Insuficiență renală/insuficiență renală acută secundară unei hemoragii suficiente pentru a provoca hipoperfuzie, Nefropatie asociată cu anticoagulante |
| <b>Tulburări generale și reacții la locul administrării</b>                                                                                                               |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
| Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea forței și energiei generale (inclusiv oboseală și astenie)                                                                  | Stare de rău (inclusiv stare de indispoziție)                                                 | Edem localizat <sup>A</sup>          |                                    |                                                                                                                                                        |
| <b>Investigații</b>                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                           | Creșterea LDH <sup>A</sup> , creșterea lipazei <sup>A</sup> , creșterea amilazei <sup>A</sup> |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
| <b>Leziuni, otrăviri și complicații procedurale</b>                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |                                    |                                                                                                                                                        |
| Hemoragie postprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreție la nivelul plăgii <sup>A</sup>                              |                                                                                               | Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup> |                                    |                                                                                                                                                        |

A: observat în prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului

B: observat în tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței, foarte frecventă la femei < 55 ani

C: observat ca fiind neobișnuit în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (după intervenția coronariană percutanată)

\* O abordare selectivă prestabilită pentru colectarea evenimentelor adverse a fost aplicată în studiile selectate de fază III. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului de acțiune farmacologic, utilizarea rivaroxabanului poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare ocultă sau evidentă din orice țesut sau organ, care poate duce la anemie

posthemoragică. Semnele, simptomele și gravitatea (inclusiv deznodământul fatal) vor varia în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerării și/sau anemiei (vezi secțiunea 4.9 „Managementul sângerării”). În studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerări poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu la pacienții cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau care urmează un tratament concomitent care afectează hemostaza (vezi secțiunea 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerările menstruale pot fi intensificate și/sau prelungite.

Complicațiile hemoragice se pot manifesta prin slăbiciune, paloare, amețeli, cefalee sau umflături inexplicabile, dispnee și șoc inexplicabil. În unele cazuri, ca urmare a anemiei, s-au observat simptome de ischemie cardiacă, cum ar fi dureri toracice sau angină pectorală.

Au fost raportate complicații cunoscute secundare hemoragiei severe, cum ar fi sindromul de compartiment și insuficiența renală datorată hipoperfuziei sau nefropatia asociată cu anticoagulante, pentru rivaroxaban. Prin urmare, posibilitatea hemoragiei trebuie luată în considerare la evaluarea stării oricărui pacient anticoagulat.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare menționat în appendicele V.

### **4.9 Supradozaj**

Au fost raportate cazuri rare de supradozaj de până la 1.960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi secțiunea „Managementul hemoragiei”). Datorită absorbției limitate, se așteaptă un efect plafon fără creșterea expunerii plasmatic medii la doze supratherapeutice de 50 mg rivaroxaban sau mai mari. Este disponibil un agent specific de inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului andexanet alfa). Se poate lua în considerare utilizarea cărbunelui activ pentru a reduce absorbția în cazul supradozajului cu rivaroxaban.

#### Tratamentul hemoragiilor

În cazul apariției unei complicații hemoragice la un pacient tratat cu rivaroxaban, următoarea administrare de rivaroxaban trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Rivaroxabanul are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 până la 13 ore (vezi secțiunea 5.2).

Tratamentul trebuie individualizat în funcție de gravitatea și localizarea hemoragiei. Se poate utiliza un tratament simptomatic adecvat, după cum este necesar, cum ar fi compresia mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, produse din sânge (concentrat de eritrocite sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, se poate administra fie un agent specific de inversare a inhibitorului factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului, sau un agent procoagulant specific, cum ar fi concentratul de complex protrombic (PCC), concentratul de complex protrombic activat (APCC) sau factorul VIIa recombinant (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu privire la utilizarea acestor medicamente la persoanele care primesc rivaroxaban. Recomandarea se bazează, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Se va lua în considerare redosarea factorului VIIa

recombinant și se va titra în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în cazul sângerărilor majore, se va lua în considerare consultarea unui expert în coagulare (vezi secțiunea 5.1).

Nu se preconizează ca sulfatul de protamină și vitamina K să afecteze activitatea anticoagulantă a rivaroxabanului. Există experiență limitată cu acidul tranexamic și nu există experiență cu acidul aminocaproic și aprotinină la persoanele care primesc rivaroxaban. Nu există nici o justificare științifică pentru beneficiile și nici experiență cu utilizarea desmopresinei hemostatice sistemice la persoanele care primesc rivaroxaban. Datorită legării ridicate de proteinele plasmatică, nu se așteaptă ca rivaroxabanul să fie dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Clasa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, cod ATC: B01AF01

#### Mecanism de acțiune

Rivaroxabanul este un inhibitor direct al factorului Xa, foarte selectiv, cu biodisponibilitate orală.

#### Inhibarea

factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei de coagulare a sângelui, inhibând atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxabanul nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat o inhibare dependentă de doză a activității factorului Xa. Timpul de protrombină (PT) este influențat de rivaroxaban în mod dependent de doză, cu o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă se utilizează Neoplastin pentru test. Alți reactivi ar da rezultate diferite. Citirea PT se face în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarine și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, percentilele 5/95 pentru PT (Neoplastin) la 2-4 ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) au variat între 13 și 25 s (valorile inițiale înainte de intervenția chirurgicală fiind de 12-15 s).

Într-un studiu de farmacologie clinică privind inversarea farmacodinamicii rivaroxabanului la subiecți adulți sănătoși (n = 22), au fost evaluate efectele unor doze unice (50 UI/kg) din două tipuri diferite de PCC, un PCC cu 3 factori (factorii II, IX și X) și un PCC cu 4 factori (factorii II, VII, IX și X). PCC cu 3 factori a redus valorile medii ale timpului de tromboplastină neoplastină cu aproximativ 1,0 secundă în 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu PCC cu 4 factori. În schimb, PCC cu 3 factori a avut un efect global mai mare și mai rapid asupra inversării modificărilor în generarea endogenă de trombină decât PCC cu 4 factori (vezi secțiunea 4.9).

Timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) și HepTest sunt, de asemenea, prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxabanului. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în rutina clinică.

Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, nivelurile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste cantitative calibrate anti-factor Xa (vezi secțiunea 5.2).

#### Eficacitate clinică și siguranță

*Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale elective de înlocuire a șoldului sau genunchiului*

Programul clinic rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în prevenirea TEV, adică tromboza venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolia pulmonară

(EP) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare. Peste 9.500 de pacienți (7.050 în operații de protezare totală de șold și 2.531 în operații de protezare totală de genunchi) au fost studiați în studii clinice controlate, randomizate, dublu-orb, de fază III, programul RECORD.

Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi (od), administrat nu mai devreme de 6 ore după operație, a fost comparat cu enoxaparina 40 mg o dată pe zi, administrată cu 12 ore înainte de operație.

În toate cele trei studii de fază III (vezi tabelul 4), rivaroxabanul a redus semnificativ rata VTE totală (orice TVP detectată venografic sau simptomatică, EP non-fatală și deces) și VTE majoră (TVP proximală, EP non-fatală și deces asociat cu VTE), obiectivele primare și secundare majore de eficacitate prestabilite. În plus, în toate cele trei studii, rata de TEV simptomatică (TVP simptomatică, EP non-fatală, deces asociat cu TEV) a fost mai mică la pacienții tratați cu rivaroxaban comparativ cu pacienții tratați cu enoxaparină.

Principalul criteriu de evaluare a siguranței, hemoragia majoră, a prezentat rate comparabile pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 10 mg în comparație cu enoxaparina 40 mg.

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiile clinice de fază III**

|                                            | RECORD 1                                                                              |                                        |        | RECORD 2                                                                           |                                        |        | RECORD 3                                                                                  |                                        |        |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|
| Populația studiată                         | 4.541 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire totală a șoldului |                                        |        | 2.509 pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire totală a șoldului |                                        |        | 2.531 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire totală a genunchiului |                                        |        |
| Doza și durata tratamentului după operație | Rivaroxaban<br>10 mg od<br>35 ± 4 zile                                                | Enoxaparină<br>40 mg od<br>35 ± 4 zile | p      | Rivaroxaban<br>10 mg od<br>35 ± 4 zile                                             | Enoxaparină<br>40 mg od<br>12 ± 2 zile | p      | Rivaroxaban<br>10 mg od<br>12 ± 2 zile                                                    | Enoxaparină<br>40 mg od<br>12 ± 2 zile | p      |
| Total TEV                                  | 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 combinate ale studiilor de fază III a confirmat datele obținute în studiile individuale privind reducerea TEV totală, TEV majoră și TEV simptomatică cu rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, comparativ cu enoxaparina 40 mg o dată pe zi.

În plus față de programul RECORD de fază III, a fost realizat un studiu de cohortă post-autorizare, neintervențional, deschis (XAMOS) la 17 413 pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la șold sau genunchi, pentru a compara rivaroxabanul cu alte tratamente farmacologice de tromboprofilaxie (standard de îngrijire) în condiții reale. VTE simptomatică a apărut la 57 (0,6%) pacienți din grupul rivaroxaban (n = 8 778) și la 88 (1,0%) pacienți din grupul standard de îngrijire (n = 8 635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91); populație de siguranță). Hemoragii majore au apărut la 35 (0,4%) și 29 (0,3%) dintre pacienții din grupul tratat cu rivaroxaban și, respectiv, din grupul tratat conform standardului de îngrijire (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). Astfel, rezultatele au fost în concordanță cu rezultatele studiilor randomizate pivot.

*Tratamentul TVP, EP și prevenirea TVP și EP recurente*

Programul clinic rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în tratamentul inițial și continuu al TVP și EP acute și în prevenirea recurenței.

Peste 12.800 de pacienți au fost studiați în patru studii clinice randomizate controlate de fază III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice). În plus, a fost efectuată o analiză combinată predefinită a studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata totală combinată a tratamentului în toate studiile a fost de până la 21 de luni.

În studiul Einstein DVT, 3.449 de pacienți cu TVP acută au fost studiați pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și EP (pacienții care prezentau EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acut, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi. Aceasta a fost urmată de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

În studiul Einstein PE, 4.832 de pacienți cu EP acută au fost studiați pentru tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acută, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. Aceasta a fost urmată de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât în studiul Einstein DVT, cât și în studiul Einstein PE, regimul de tratament comparator a constatat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un tratament cu antagoniști ai vitaminei K până când PT/INR a ajuns în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză ajustată de antagoniști ai vitaminei K pentru a menține valorile PT/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension, 1.197 de pacienți cu TVP sau EP au fost studiați pentru prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de încă 6 sau 12 luni la pacienții care au finalizat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile Einstein TVP, EP și Extension au utilizat aceleași rezultate primare și secundare predefinite privind eficacitatea. Rezultatul primar privind eficacitatea a fost TVP simptomatică recurentă, definită ca o combinație de TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Rezultatul secundar privind eficacitatea a fost definit ca o combinație de TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitate din toate cauzele.

În studiul Einstein Choice, 3.396 de pacienți cu TVP simptomatică și/sau EP confirmate, care au urmat un tratament anticoagulant timp de 6-12 luni, au fost studiați pentru prevenirea EP fatală sau a TVP simptomatică recurentă non-fatală sau a EP. Pacienții cu indicație pentru continuarea tratamentului anticoagulant în doze terapeutice au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data randomizării individuale (medie: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg acid acetilsalicilic o dată pe zi. Rezultatul principal al eficacității a fost TEV recurentă simptomatică, definită ca o combinație de TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 5), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru criteriul principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (test de non-inferioritate); raportul de risc (HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (test de superioritate)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul principal al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,67

((95% CI: 0,47 - 0,95), valoare nominală  $p=0,027$ ) în favoarea rivaroxabanului. Valorile INR s-au situat în interval terapeutic în medie 60,3% din timp pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 – 3,0) al centrului în terțile de dimensiuni egale și incidența TEV

recurentă (P=0,932 pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein DVT**

| Populația studiată                                                   | 3.449 de pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                                         | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.731          | Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.718 |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 36 (2,1%)                                                         | 51 (3,0%)                                                    |
| EP recurentă simptomatică                                            | 20 (1,2%)                                                         | 18 (1,0%)                                                    |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 14 (0,8%)                                                         | 28 (1,6%)                                                    |
| EP și TVP simptomatice                                               | 1 (0,1%)                                                          | 0                                                            |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 4 (0,2%)                                                          | 6 (0,3%)                                                     |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 139 (8,1%)                                                        | 138 (8,1%)                                                   |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 14 (0,8%)                                                         | 20 (1,2%)                                                    |

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA

\* p < 0,0001 (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 6), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru rezultatul primar al eficacității (p=0,0026 (test de non-inferioritate); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valoarea nominală p p= 0,275). Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic în medie 63% din timp pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului d, în terțile de dimensiuni egale, și incidența TEV recurentă (p=0,082 pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) au fost ușor mai mici în grupul tratat cu rivaroxaban (10,3% (249/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (11,4% (274/2405)). Incidența rezultatului secundar privind siguranța (evenimente hemoragice majore) a fost mai mică în grupul tratat cu rivaroxaban (1,1% (26/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (2,2% (52/2405)), cu un HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III Einstein PE**

| Populația studiată           | 4.832 de pacienți cu EP simptomatică acută            |                                                           |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Doza și durata tratamentului | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>3, 6 sau 12 luni N=2.419 | Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 sau 12 luni N=2.413 |
| TEV recurentă simptomatică*  | 50 (2,1%)                                             | 44 (1,8%)                                                 |
| EP recurentă simptomatică    | 23 (1,0%)                                             | 20 (0,8%)                                                 |
| TVP recurentă simptomatică   | 18 (0,7%)                                             | 17 (0,7%)                                                 |

|                                                                      |             |             |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| EP simptomatică și TVP                                               | 0           | 2 (<0,1%)   |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 11 (0,5%)   | 7 (0,3%)    |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 249 (10,3%) | 274 (11,4%) |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 26 (1,1%)   | 52 (2,2%)   |

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

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

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

A fost efectuată o analiză combinată prestabilită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și PE (vezi Tabelul 7).

**Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza combinată a studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE**

| Populația studiată                              | 8.281 de pacienți cu TVP sau EP simptomatică acută       |                                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                    | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=4.150 | Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=4.131 |
| TEV recurentă simptomatică*                     | 86 (2,1%)                                                | 95 (2,3%)                                                    |
| EP recurentă simptomatică                       | 43 (1,0%)                                                | 38 (0,9%)                                                    |
| TVP recurentă simptomatică                      | 32 (0,8%)                                                | 45 (1,1%)                                                    |
| EP și TVP simptomatice                          | 1 (<0,1%)                                                | 2 (<0,1%)                                                    |
| EP fatală/deces în cazul EP nu poate fi exclusă | 15 (0,4%)                                                | 13 (0,3%)                                                    |
| Major sau clinic relevant non-hemoragie majoră  | 388 (9,4%)                                               | 412 (10,0%)                                                  |
| Evenimente hemoragice majore                    | 40 (1,0%)                                                | 72 (1,7%)                                                    |

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) al analizei combinate a fost raportat cu un HR de 0,771 (95% CI: 0,614 – 0,967), valoare  $p$  nominală  $p = 0,0244$ ).

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 8), Rivaroxaban a fost superior placebo în ceea ce privește rezultatele primare și secundare de eficacitate. Pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore), a existat o rată de incidență numeric mai mare, nesemnificativă, pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo. Rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a arătat rate mai mari pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

**Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Extension**

| Populația studiată           | 1.197 de pacienți au continuat tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                   |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Doza și durata tratamentului | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>6 sau 12 luni<br>N=602                                        | Placebo<br>6 sau 12 luni<br>N=594 |
| TEV recurentă simptomatică*  | 8 (1,3%)                                                                                   | 42 (7,1%)                         |
| EP recurentă simptomatică    | 2 (0,3%)                                                                                   | 13 (2,2%)                         |
| TVP recurentă simptomatică   | 5 (0,8%)                                                                                   | 31 (5,2%)                         |

|                                                           |           |          |
|-----------------------------------------------------------|-----------|----------|
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă   | 1 (0,2%)  | 1 (0,2%) |
| Evenimente hemoragice majore                              | 4 (0,7%)  | 0 (0,0)  |
| Hemoragii non-majore relevante din punct de vedere clinic | 32 (5,4%) | 7 (1,2%) |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\*  $p < 0,0001$  (superioritate), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

În studiul Einstein Choice (Tabelul 9), rivaroxabanul 20 mg și 10 mg au fost ambele superioare acidului acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește rezultatul principal al eficacității. Rezultatul principal al siguranței (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi, comparativ cu acidul acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Choice**

| Populația studiată                                                                                 | 3.396 de pacienți au continuat prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                           |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Doza 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 interquartil]                                               | 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 fatală/deces în cazul în 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 sistemică | 19 (1,7%)                                                                   | 18 (1,6%)                                 | 56 (5,0%)                          |
| Evenimente hemoragice majore                                                                       | 6 (0,5%)                                                                    | 5 (0,4%)                                  | 3 (0,3%)                           |
| Hemoragii non-majore relevante din punct de vedere 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 od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superioritate) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p=0,0009$  (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

În plus față de programul EINSTEIN de fază III, a fost realizat un studiu prospectiv, neintervențional, deschis, de cohortă (XALIA), cu evaluare centralizată a rezultatelor, incluzând TEV recurentă, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5.142 de pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxabanului în comparație cu terapia anticoagulantă standard în practica clinică. Ratele de hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile inițiale ale pacienților, inclusiv vârsta, cancerul și insuficiența renală. S-a utilizat o analiză stratificată a scorului de propensiune prestabilit pentru a ajusta diferențele inițiale măsurate, dar, în ciuda acestui fapt, factorii de confuzie reziduali pot influența rezultatele. HR ajustate comparând rivaroxabanul și tratamentul standard pentru hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele au fost de 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) și, respectiv, 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Aceste rezultate în practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, neintervențional, efectuat pe mai mult de 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări, rivaroxabanul a fost prescris pentru tratamentul sau prevenirea TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 de pacienți-ani pentru evenimente TEV/tromboembolice simptomatice/clinic evidente care au dus la spitalizare au variat de la 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) pentru Germania. Sângerările care au dus la spitalizare au avut o frecvență la 100 de pacienți-ani de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) pentru sângerările intracraniene, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) pentru hemoragii gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) pentru hemoragii urogenitale și 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) pentru alte hemoragii.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc ridicat

Într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, sponsorizat de investigator, cu evaluare orb a criteriilor de evaluare, rivaroxabanul a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc ridicat de evenimente tromboembolice (pozitivi la toate cele 3 teste antifosfolipidice: anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină și anticorpii anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost întrerupt prematur după înrolarea a 120 de pacienți din cauza unui număr excesiv de evenimente în rândul pacienților din grupul Rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați să primească rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei ( $\text{CrCl}$ )  $\leq$  50 ml/min) și 61 să primească warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimente tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați să primească rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcturi miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați să primească warfarină. Hemoragii majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul tratat cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Populația pediatrică

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu rivaroxaban la toate subgrupurile populației pediatriche în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi secțiunea 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rivaroxabanul se absoarbe rapid, concentrațiile maxime ( $C_{\max}$ ) apărând la 2-4 ore după administrarea comprimatului.

Absorbția orală a rivaroxabanului este aproape completă, iar biodisponibilitatea orală este ridicată (80-100%) pentru

dozele de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează pe stomacul gol sau după masă.

Administrarea împreună cu alimente nu afectează AUC sau  $C_{\max}$  ale rivaroxabanului la dozele de 2,5 mg și 10 mg. Rivaroxabanul 2,5 mg și 10 mg sub formă de filme orodispersabile poate fi administrat cu sau fără alimente. Farmacocinetica rivaroxabanului este aproximativ liniară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi. La doze mai mari, rivaroxabanul prezintă o absorbție limitată de dizolvare, cu o biodisponibilitate redusă și o rată de absorbție redusă odată cu creșterea dozei. Acest fenomen este mai pronunțat în stare de repaus alimentar decât în stare de alimentație. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxabanului este moderată, cu o variabilitate interindividuală (CV%) cuprinsă între 30% și 40%, cu excepția zilei operației și a zilei următoare, când variabilitatea expunerii este ridicată (70%).

Absorbția rivaroxabanului depinde de locul de eliberare în tractul gastro-intestinal. S-a raportat o scădere de 29% și 56% a AUC și  $C_{\max}$  în comparație cu comprimatul atunci când granulele de rivaroxaban sunt eliberate în intestinul subțire proximal. Expunerea este redusă și mai mult atunci când rivaroxabanul este eliberat în intestinul subțire distal sau în colonul ascendent. Prin urmare,

administrarea rivaroxabanului distal de stomac trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la reducerea absorbției și a expunerii la rivaroxaban.

Bioechivalența a fost demonstrată pentru formularea sub formă de film orodispersabil în comparație cu comprimatul la doza de 10 mg în stare de repaus alimentar, precum și pentru doza de 20 mg în stare de repaus alimentar.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este ridicată, aproximativ 92% până la 95%, albumina serică fiind principalul component de legare. Volumul de distribuție este moderat, Vss fiind de aproximativ 50 de litri.

#### Biotransformare și eliminare

Aproximativ 2/3 din doza administrată de rivaroxaban suferă degradare metabolică, jumătate fiind eliminată pe cale renală, iar cealaltă jumătate pe cale fecală. Ultima treime din doza administrată este excretată direct prin rinichi sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal prin secreție renală activă.

Rivaroxabanul este metabolizat prin CYP3A4, CYP2J2 și mecanisme independente de CYP.

Degradarea oxidativă a grupării morfolinonă și hidroliza legăturilor amidice sunt principalele locuri de biotransformare. Pe baza investigațiilor in vitro, rivaroxabanul este un substrat al proteinelor transportoare P-gp (P-glicoproteină) și Bcrp (proteina de rezistență la cancerul de sân).

Rivaroxabanul nemodificat este cel mai important compus din plasma umană, fără metaboliți circulanți majori sau activi. Cu o clearance sistemică de aproximativ 10 l/h, rivaroxabanul poate fi clasificat ca o substanță cu clearance redus. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea devine limitată de rata de absorbție. Eliminarea rivaroxabanului din plasmă are loc cu timpi de înjumătățire terminală de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și cu timpi de înjumătățire terminală de 11 până la 13 ore la persoanele în vârstă.

#### Populații speciale

##### *Sex*

Nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin.

##### *Populația vârstnică*

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatică mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori medii ale AUC de aproximativ 1,5 ori mai mari, în principal datorită reducerii clearance-ului total (aparent) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Categorii de greutate diferite*

Extremele în greutatea corporală (< 50 kg sau > 120 kg) au avut doar o influență mică asupra concentrațiilor plasmatică de rivaroxaban (mai puțin de 25%). Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Diferențe interetnice*

Nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic între pacienții caucazieni, afro-americieni, hispanici, japonezi sau chinezi în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica rivaroxabanului.

##### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasificați ca Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore în farmacocinetica rivaroxabanului (creștere medie de 1,2 ori a AUC rivaroxabanului), aproape comparabile cu cele ale grupului de control sănătos corespunzător. La

pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasificați ca Child Pugh B), AUC mediu al rivaroxabanului a crescut semnificativ de 2,3 ori față de voluntarii sănătoși. AUC nelegată a crescut de 2,6 ori. Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o eliminare renală redusă a rivaroxabanului, similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Inhibarea activității factorului Xa a crescut de 2,6 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea timpului de prothrombină (PT) a crescut în mod similar de 2,1 ori. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, ceea ce a dus la o relație PK/PD mai pronunțată între concentrație și PT. Rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv la pacienții cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 4.3).

#### *Insuficiență renală*

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

Datorită legării ridicate de proteinele plasmatice, nu se preconizează ca rivaroxabanul să fie dializabil. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/min (vezi secțiunea 4.4).

#### Date farmacocinetice la pacienți

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

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) între concentrația plasmatică de rivaroxaban și mai mulți parametri PD (inhibarea factorului Xa, PT, aPTT, Heptest) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (5-30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine printr-un model  $E_{(max)}$ . Pentru PT, modelul de interceptare liniară a descris în general mai bine datele. În funcție de diferenții reactivi PT utilizați, panta a diferit considerabil. Când s-a utilizat Neoplastin PT, PT inițial a fost de aproximativ 13 s, iar panta a fost de aproximativ 3-4 s/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor PK/PD din fazele II și III au fost în concordanță cu datele stabilite la subiecții sănătoși. La pacienți, factorul Xa inițial și PT au fost influențate de intervenția chirurgicală, ceea ce a dus la o diferență în panta concentrație-PT între ziua postoperatorie și starea de echilibru.

#### Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire primară a TEV la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

### **5.3 Date preclinice privind siguranța**

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru oameni, pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate la doză unică, fototoxicitate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate juvenilă.

Efectele observate în studiile de toxicitate la doze repetate s-au datorat în principal activității farmacodinamice exagerate a rivaroxabanului. La șobolani, s-au observat niveluri crescute de IgG și IgA în plasmă la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic.

La șobolani, nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine sau feminine. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă asociată cu modul de acțiune farmacologic al rivaroxabanului (de exemplu, complicații hemoragice). La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic, s-au observat toxicitate embrionară-fetală (pierdere post-implantare, osificare întârziată/progresivă, multiple pete hepatice de culoare deschisă) și o incidență crescută a malformațiilor comune, precum și modificări placentare. În studiul pre și postnatal la șobolani, s-a observat o viabilitate redusă a descendenților la doze toxice pentru femele.

## **6. INFORMAȚII FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Povidonă K30  
Macrogolglicerol hidroxistearat  
Laurilsulfat de sodiu  
Sucraloză  
Maltodextrină  
Oxid roșu de fer  
Aromă de mentă  
Trietil citrat  
Glicerol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

### **6.3 Termen de valabilitate**

18 luni

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Medicamentul trebuie depozitat în ambalajul original și nu necesită condiții speciale de depozitare în ceea ce privește temperatura.

### **6.5 Natura și conținutul recipientului**

Fiecare film orodispersabil este ambalat într-un ambalaj laminat cu 4 straturi (adică hârtie/PET/Al/PE-pliculeț).

#### Dimensiunea ambalajului

10 filme orodispersabile  
30 filme orodispersabile

Este posibil ca nu toate mărimile ambalajului să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări**

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

### **7 TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

### **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/001  
EU/1/25/1994/002

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizării: 19 septembrie 2025

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Svariya 15 mg film orodispersabil

## 2 COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare film orodispersabil conține 15 mg de Rivaroxaban

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare film orodispersabil conține hidroxistearat de macroglicerol 0,188 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct.6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Film orodispersabil

Film subțire, de culoare roșu deschis, de formă dreptunghiulară, care se dizolvă în gură. Fiecare film are aproximativ 28 x 30 mm și **0,080 mm grosime**.

## 4. INFORMAȚII CLINICE

### 4. Indicații terapeutice

#### Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă  $\geq 75$  ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral anterior sau accident ischemic tranzitoriu.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți. (Vezi secțiunea 4.4 pentru pacienții cu EP hemodinamic instabilă.)

#### Populația pediatrică

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutatea între 30 kg și 50 kg, după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial.

Filmele Svariya nu trebuie prescrise pacienților cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

### 4.2 Posologie și mod de administrare

#### Posologie

*Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți*

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

Terapia cu Svariya trebuie continuată pe termen lung, cu condiția ca beneficiile prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice să depășească riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia Svarya imediat și să continue a doua zi cu administrarea o dată pe zi, conform recomandărilor. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente la adulți*

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

Trebuie luată în considerare o durată scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocate de factori de risc tranzitorii majori (de exemplu, intervenții chirurgicale majore recente sau traume). Trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului la pacienții cu TVP sau EP provocate care nu sunt asociate cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocate sau antecedente de TVP sau EP recurente.

Când este indicată prevenirea prelungită a TVP și EP recurente (după finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurente este considerat ridicat, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau care au dezvoltat TVP sau EP recurente în timpul prevenirii prelungite cu Svarya 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare o doză de Svarya 20 mg o dată pe zi.

Durata terapiei și selectarea dozei trebuie individualizate după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului în raport cu riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

|                                               | <b>Perioada de timp</b>                                               | <b>Schema de dozare</b>                   | <b>Doza zilnică totală</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
| Tratamentul și prevenirea TVP și EP recurente | Zilele 1-21                                                           | 15 mg de două ori pe zi                   | 30                         |
|                                               | Ziua 22 și următoarele                                                | 20 mg o dată pe zi                        | 20 mg                      |
| Prevenirea recurenței TVP și EP               | După finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi | 10 mg sau 20 mg            |

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (ziua 1 - 21), pacientul trebuie să ia Svarya imediat pentru a asigura administrarea a 30 mg Svarya pe zi. În acest caz, se pot lua simultan două filme orodispersabile de 15 mg. Pacientul trebuie să continue cu administrarea regulată de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor, în ziua următoare.

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu o singură administrare zilnică, pacientul trebuie să ia Svarya imediat și să continue a doua zi cu administrarea zilnică recomandată. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

*Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*

Tratamentul cu Svarya la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial (vezi secțiunea 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți se calculează în funcție de greutatea corporală.

- Greutate corporală între 30 și 50 kg: se recomandă o doză zilnică de 15 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutate corporală de 50 kg sau mai mult: se recomandă o doză zilnică de 20 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.

Filmele Svarya nu trebuie prescrise pacienților cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza trebuie revizuită periodic. Acest lucru are scopul de a asigura menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozei trebuie efectuate numai pe baza modificărilor greutății corporale.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Nu există date disponibile la copii care să susțină reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului după 3 luni trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă în raport cu riscul potențial de sângerare.

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

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (VKA) la Svariya*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice:  
Tratamentul cu VKA trebuie întrerupt și terapia cu Svariya trebuie inițiată când raportul internațional normalizat (INR) este  $\leq 3,0$ .
- Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienții pediatrici:  
Tratamentul cu VKA trebuie întrerupt și trebuie inițiată terapia cu Svariya odată ce INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea pacienților de la VKA la Svariya, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Svariya. INR nu este valabil pentru măsurarea activității anticoagulante a Svariya și, prin urmare, nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Svariya la antagoniști ai vitaminei K (VKA)*

Există posibilitatea unei anticoagulări inadecvate în timpul tranziției de la Svariya la VKA. Trebuie asigurată o anticoagulare adecvată continuă în timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ. Trebuie remarcat faptul că Svariya poate contribui la o valoare INR crescută.

La pacienții care trec de la Svariya la VKA, VKA trebuie administrat concomitent până când INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de conversie, trebuie utilizată doza inițială standard de VKA, urmată de doza de VKA, conform indicațiilor testului INR. În timp ce pacienții sunt tratați atât cu Svariya, cât și cu VKA, INR nu trebuie testat mai devreme de 24 de ore după doza anterioară, dar înainte de următoarea doză de Svariya. Odată ce Svariya este întrerupt, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la cel puțin 24 de ore după ultima doză (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Pacienți pediatrici:*

Copiii care trec de la Svariya la VKA trebuie să continue tratamentul cu Svariya timp de 48 de ore după prima doză de VKA. După 2 zile de administrare concomitentă, INR trebuie determinat înainte de următoarea doză programată de Svariya. Se recomandă continuarea administrării concomitente de Svariya și VKA până când INR este  $\geq 2,0$ . Odată ce Svariya este întrerupt, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la 24 de ore după ultima doză (vezi mai sus și secțiunea 4.5).

#### *Trecerea de la anticoagulante parenterale la Svariya*

Pentru pacienții adulți și copii care primesc în prezent un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Svariya cu 0 până la 2 ore înainte de ora la care ar fi programată următoarea administrare a medicamentului parenteral (de exemplu, heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării unui medicament parenteral administrat în mod continuu (de exemplu, heparină nefracționată intravenoasă).

#### *Trecerea de la Svariya la anticoagulante parenterale*

Întrerupeți administrarea Svarya și administrați prima doză de anticoagulant parenteral la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Svarya.

### *Populații speciale*

#### Insuficiență renală

##### Adulți:

Datele clinice limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că concentrațiile plasmatice de rivaroxaban sunt semnificativ crescute. Prin urmare, Svarya trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi secțiunile 4.4 și 5.2).

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

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi secțiunea 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi dacă riscul evaluat de sângerare al pacientului depășește riscul de TVP și EP recurente. Recomandarea privind utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelarea farmacocinetică și nu a fost studiată în acest context clinic (vezi secțiunile 4.4, 5.1 și 5.2). Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei recomandate.

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

##### Populația pediatrică:

- Copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară ajustarea dozei, pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la pacienții pediatrici (vezi secțiunea 5.2).
- Copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Svarya nu este recomandat, deoarece nu sunt disponibile date clinice (vezi secțiunea 4.4).

#### Insuficiență hepatică

Svarya este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv pacienții cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunile 4.3 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

#### Populația vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi secțiunea 5.2)

#### Greutatea corporală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru adulți (vezi secțiunea 5.2)

Pentru pacienții pediatrici, doza se determină în funcție de greutatea corporală.

#### Sex

Nu se ajustează doza (vezi secțiunea 5.2)

#### Pacienți supuși cardioversiei

Svarya poate fi inițiat sau continuat la pacienții care pot necesita cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiogramă transesofagiană (TEE) la pacienții care nu au fost tratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Svarya trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi secțiunile 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții, înainte de cardioversie trebuie să se confirme că pacientul a luat Svarya conform prescripției. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să țină seama de recomandările stabilite în ghidurile privind tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

*Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI (intervenție coronariană percutanată) cu implantarea unui stent*

Există experiență limitată cu privire la doza redusă de 15 mg rivaroxaban o dată pe zi (sau 10 mg rivaroxaban o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min]) în plus față de un inhibitor P2Y<sub>12</sub> pentru o perioadă maximă de 12 luni la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulare orală și sunt supuși unei PCI cu plasarea unui stent (vezi secțiunile 4.4 și 5.1).

*Populația pediatrică*

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului la copiii 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 pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la copiii cu vârsta sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

*Mod de administrare*

Svarya 15 mg film orodispersabil este destinat administrării orale și trebuie luate împreună cu alimente și cu sau fără apă (vezi pct 5.2). Filmul trebuie lăsat să se dezintegreze în gura pacientului înainte de a fi înghițit împreună cu saliva.

- a) Pentru a deschide plicul, acesta trebuie ținut cu partea mai scurtă orientată în sus, marcată cu o săgeată.
- b) Plicul trebuie apoi deschis prin separarea ușoară a celor două părți la marajul săgeții. Fiecare parte trebuie ținută între degetul mare și arătător, folosind o mână pentru fiecare parte.
- c) Ambele părți ale plicului trebuie rupte în direcții opuse până când sunt complet separate. Filmul orodispersabil va fi expus și se va afla pe una dintre jumătățile plicului.
- d) Filmul orodispersabil trebuie îndepărtat din plic cu degetele uscate și așezat direct pe limbă. Gura pacientului trebuie să fie goală. Filmul orodispersabil trebuie luat imediat după deschiderea plicului.

Important: Filmul orodispersabil nu trebuie manipulat cu mâinile umede.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

Sângerare activă semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziuni sau afecțiuni considerate a prezenta un risc semnificativ de hemoragie majoră. Acestea pot include ulcerații gastrointestinale actuale sau recente, prezența neoplasmelor maligne cu risc ridicat de sângerare, leziuni cerebrale sau spinale recente, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparină nefracționată (UFH), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivați ai heparinei (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.), cu excepția

circumstanțelor specifice de schimbare a terapiei anticoagulante (vezi secțiunea 4.2) sau când UFH este administrată în doze necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial deschis (vezi secțiunea 4.5).

Boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv pacienți cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 5.2).

Sarcina și alăptarea (vezi secțiunea 4.6).

#### **4.4 Avertismente și precauții speciale de utilizare**

Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practica anticoagulării pe toată durata tratamentului.

##### Risc hemoragic

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau Svarya trebuie să fie supravegheați cu atenție pentru a se depista semne de sângerare. Se recomandă utilizarea cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Svarya trebuie întreruptă dacă apare o hemoragie severă (vezi secțiunea 4.9).

În studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat.

Mai multe subgrupuri de pacienți, detaliate mai jos, prezintă un risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice și anemie după inițierea tratamentului (vezi secțiunea 4.8).

Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea unui loc de sângerare.

Deși tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, nivelurile de rivaroxaban măsurate cu ajutorul unui test cantitativ calibrat anti-factor Xa pot fi utile în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate contribui la luarea deciziilor clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență (vezi secțiunile 5.1 și 5.2).

##### *Populația pediatrică*

Există date limitate privind copiii cu tromboză venoasă cerebrală și sinusală care prezintă o infecție a SNC (vezi secțiunea 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

##### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), concentrațiile plasmatice de rivaroxaban pot fi semnificativ crescute (de 1,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Svarya trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/min. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi secțiunile 4.2 și 5.2).

Svarya trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi secțiunea 4.5).

Svarya nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice (cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp și, prin urmare, pot crește concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban la un nivel relevant din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Nu sunt disponibile date clinice la copiii care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai P-gp (vezi secțiunea 4.5).

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic și inhibitorii agregării plachetare sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală gastrointestinală ulcerativă, se poate lua în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi secțiunea 4.5).

### Alți factori de risc hemoragic

Ca și în cazul altor antitrombotice, rivaroxabanul nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, cum ar fi:

- tulburări congenitale sau dobândite de sângerare
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale fără ulcerații active care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu, boala inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boala de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară

### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de hemoragie și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc ridicat de hemoragie, utilizarea rivaroxabanului este contraindicată (vezi secțiunea 4.3).

### Pacienți cu valve protetice

Rivaroxabanul nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au suferit recent o înlocuire transcateteră a valvei aortice (TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxabanul asigură o anticoagulare adecvată la această populație de pacienți. Tratamentul cu Svarya nu este recomandat pentru acești pacienți.

### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (DOAC), inclusiv rivaroxabanul, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții triplu pozitivi (pentru anticoagulantul lupus, anticorpii anticardiolipină și anticorpilor anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC ar putea fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

### Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI cu implantarea unui stent

Sunt disponibile date clinice dintr-un studiu intervențional cu obiectivul principal de a evalua siguranța la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI cu plasarea unui stent. Datele privind eficacitatea la această populație sunt limitate (vezi secțiunile 4.2 și 5.1). Nu sunt disponibile date pentru astfel de pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT).

### Pacienți cu EP hemodinamic instabilă sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

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

### Anestezie spinală/epidurală sau puncție

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu agenți antitrombotici pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă riscul de a dezvolta un hematoma epidural sau spinal, care poate duce la paralizie pe termen lung sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau de utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi crescut și de puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție intestinală sau vezicală). Dacă se observă afectări neurologice, este necesară diagnosticarea și tratarea urgentă. Înainte de intervenția neuraxială, medicul trebuie să evalueze beneficiile potențiale în raport cu riscurile la pacienții anticoagulați sau la pacienții care urmează să fie anticoagulați pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică cu utilizarea a 15 mg rivaroxaban în aceste situații.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxabanului și a anesteziei neuraxiale (epidurale/spinale) sau a puncției spinale, luați în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxabanului. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se efectuează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxabanului este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru a atinge un efect anticoagulant suficient de scăzut la fiecare pacient nu este cunoscut și trebuie evaluat în raport cu urgența unei proceduri de diagnostic.

Pentru îndepărtarea unui cateter epidural și pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, trebuie să treacă cel puțin 2x timpul de înjumătățire, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, după ultima administrare de rivaroxaban (vezi secțiunea 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban.

În cazul unei puncții traumatice, administrarea rivaroxabanului trebuie amânată cu 24 de ore. Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau îndepărtării cateterului neuraxial la copii în timpul tratamentului cu Svariya. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

### Recomandări privind dozarea înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, Svariya 15 mg trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenție, dacă este posibil și pe baza judecății clinice a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare trebuie evaluat în raport cu urgența intervenției.

Svariya trebuie reluat cât mai curând posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, cu condiția ca situația clinică să permită acest lucru și să se fi stabilit o hemostază adecvată, conform determinării medicului curant (vezi pct. 5.2).

### Populația vârstnică

Vârsta înaintată poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

### Reacții dermatologice

Reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroza epidermică toxică și sindromul DRESS, au fost raportate în timpul supravegherii post-comercializare în asociere cu utilizarea

rivaroxabanului (vezi secțiunea 4.8). Pacienții par să prezinte cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului: în majoritatea cazurilor, reacția apare în primele săptămâni de tratament. Rivaroxabanul trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, extinsă, intensă și/sau cu vezicule) sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate asociat cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații despre excipienți

Macrogolglicerol hidroxisteratului poate provoca tulburări gastrice și diaree .

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per unitate de doză, adică este practic „fără sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Amploarea interacțiunilor la populația pediatrică nu este cunoscută. Datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar avertismentele din secțiunea 4.4 trebuie luate în considerare pentru populația pediatrică.

##### Inhibitori ai CYP3A4 și P-gp

Administrarea concomitentă de rivaroxaban cu ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a condus la o creștere de 2,6 ori / 2,5 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și la o creștere de 1,7 ori / 1,6 ori a  $C_{max}$ , cu creșteri semnificative ale efectelor farmacodinamice, care pot duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice, cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori de protează HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (vezi secțiunea 4.4).

Se preconizează că substanțele active care inhibă puternic doar una dintre căile de eliminare a rivaroxabanului, fie CYP3A4, fie P-gp, vor crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban într-o măsură mai mică. Claritromicina (500 mg de două ori pe zi), de exemplu, considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al P-gp, a determinat o creștere de 1,5 ori a AUC mediu a rivaroxabanului și o creștere de 1,4 ori a  $C_{(max)}$ . Interacțiunea cu claritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care inhibă moderat CYP3A4 și P-gp, a condus la o creștere de 1,3 ori a AUC mediu și  $C_{max}$  rivaroxabanului. Interacțiunea cu eritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a AUC mediu și o creștere de 1,6 ori a  $C_{max}$  a rivaroxabanului, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și o creștere de 1,6 ori a  $C_{(max)}$  în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este aditiv la cel al insuficienței renale (vezi secțiunea 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și o creștere de 1,3 ori a  $C_{max}$  mediu. Interacțiunea cu fluconazolul nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Având în vedere datele clinice limitate disponibile cu privire la dronedarona, administrarea concomitentă cu rivaroxaban trebuie evitată.

### Anticoagulante

După administrarea combinată de enoxaparină (doză unică de 40 mg) cu rivaroxaban (doză unică de 10 mg) s-a observat un efect aditiv asupra activității anti-factor Xa, fără efecte suplimentare asupra testelor de coagulare (PT, aPTT). Enoxaparina nu a afectat farmacocinetica rivaroxabanului. Datorită riscului crescut de sângerare, trebuie luate măsuri de precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu orice alte anticoagulante (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).

### AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat nicio prelungire clinică relevantă a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat.

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

Clopidogrelul (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de întreținere de 75 mg) nu a prezentat o interacțiune farmacocinetică cu rivaroxabanul (15 mg), dar s-a observat o creștere relevantă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară, P-selectina sau nivelurile receptorilor GPIIb/IIIa.

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

### SSRI/SNRI

Ca și în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu SSRI sau SNRI, datorită efectului lor raportat asupra trombocitelor. Atunci când au fost utilizate concomitent în programul clinic Rivaroxaban, s-au observat rate numerice mai mari de sângerări majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic în toate grupurile de tratament.

### Warfarina

La pacienții care au trecut de la warfarină (antagonist al vitaminei K, INR 2,0-3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) mai mult decât în mod aditiv (pot fi observate valori INR individuale de până la 12), în timp ce efectele asupra aPTT, inhibarea activității factorului Xa și potențialul trombinei endogene au fost aditive.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxabanului în timpul perioadei de conversie, se pot utiliza activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece aceste teste nu au fost afectate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (inclusiv PT, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și ETP) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în timpul perioadei de conversie, se poate utiliza măsurarea INR la C<sub>minim</sub> de rivaroxaban (24 de ore după administrarea anterioară de rivaroxaban), deoarece acest test este minim afectat de rivaroxaban în acest moment.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între warfarină și rivaroxaban.

### Inductori CYP3A4

Administrarea concomitentă a rivaroxabanului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4, a dus la o scădere de aproximativ 50% a AUC mediu al rivaroxabanului, cu scăderi paralele ale efectelor sale farmacodinamice. Utilizarea concomitentă a rivaroxabanului cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce, de asemenea, la reducerea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este supravegheat îndeaproape pentru semne și simptome de tromboză.

### Alte terapii concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic atunci când rivaroxabanul a fost administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al P-gp), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și P-gp) sau omeprazol (inhibitor al pompei de protoni). Rivaroxabanul nu inhibă și nu induce niciun izoform CYP major, cum ar fi CYP3A4.

#### Parametri de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu, PT, aPTT, HepTest) sunt afectați, așa cum era de așteptat, de modul de acțiune al rivaroxabanului (vezi secțiunea 5.1).

### **4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă (vezi secțiunea 5.3). Datorită potențialei toxicități reproductive, riscul intrinsec de sângerare și dovezilor că Svarya traversează placenta, Svarya este contraindicat în timpul sarcinii (vezi secțiunea 4.3).

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

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile care alăptează. Datele obținute în urma studiilor pe animale indică faptul că rivaroxabanul se secretă în lapte. Prin urmare, Svarya este contraindicat în timpul alăptării (vezi secțiunea 4.3). Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abstinența de la tratament.

#### Fertilitate

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. Într-un studiu privind fertilitatea masculină și feminină la șobolani nu s-au observat efecte (vezi secțiunea 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje**

Svarya are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopă (frecvență: puțin frecventă) și amețeli (frecvență: frecventă) (vezi secțiunea 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

### **4.8 Efecte nedorite**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța rivaroxabanului a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

În total, 69 608 pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 488 de pacienți pediatrici din două studii de fază II și două studii de fază III au fost expuși la rivaroxaban.

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

| Indicație | Număr de pacienți* | Doza zilnică totală | Durata maximă a tratamentului |
|-----------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
|           |                    |                     |                               |

|                                                                                                                                                          |        |                                                                                                                                                                      |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului      | 6.097  | 10 mg                                                                                                                                                                | 39      |
| Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                                        | 3.997  | 10 mg                                                                                                                                                                | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței                                                           | 6.790  | Zilele 1-21: 30 mg Ziua 22 și următoarele: 20 mg După cel puțin 6 luni: 10 mg sau 20 mg                                                                              | 21 luni |
| Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la nou-născuții la termen și copii cu vârsta sub 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard | 329    | Doză ajustată în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg Rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară                                       | 7.750  | 20 mg                                                                                                                                                                | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS                                                                                        | 10.225 | 5 mg sau 10 mg, administrate concomitent cu ASA sau ASA plus clopidogrel sau ticlopidină                                                                             | 31      |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD                                                                                         | 18.244 | 5 mg coadministrat cu ASA sau 10 mg singur                                                                                                                           | 47      |
|                                                                                                                                                          | 3.256  | 5 mg coadministrat cu ASA                                                                                                                                            | 42 luni |

\*Pacienți expuși la cel puțin o doză de rivaroxaban

\*\*Din studiul VOYAGER PAD

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi secțiunea 4.4. și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Cele mai frecvente hemoragii raportate au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia gastrointestinală (3,8 %).

**Tabelul 2: Ratele evenimentelor de sângerare\* și anemie la pacienții expuși la rivaroxaban în studiile de fază III finalizate la adulți și copii**

| Indicație                                                                                                                                 | Orice sângerare       | Anemie               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului | 6,8% dintre pacienți  | 5,9% dintre pacienți |
| Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                    | 12,6% dintre pacienți | 2,1% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței                                                                                              | 23% dintre pacienți   | 1,6% dintre pacienți |
| Tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP la nou-născuții la termen și copii cu vârsta sub                                             | 39,5% dintre pacienți | 4,6% dintre pacienți |

|                                                                                                                                          |                                  |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 18 ani după inițierea tratamentului anticoagulant standard                                                                               |                                  |                                     |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară<br>fibrilație atrială | 28 la 100 de ani-pacient         | 2,5 la 100 de ani-pacient           |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS                                                                        | 22 la 100 de ani-pacient         | 1,4 la 100 de ani-pacient           |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD                                                                         | 6,7 la 100 de ani-pacient        | 0,15 la 100 de ani-pacient**        |
|                                                                                                                                          | 8,38 la 100 de ani-pacient ani # | 0,74 la 100 de ani-pacient ani*** # |

\* Pentru toate studiile privind rivaroxabanul, toate evenimentele hemoragice sunt colectate, raportate și evaluate.

\*\* În studiul COMPASS, incidența anemiei este scăzută, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse.

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate cu rivaroxaban la pacienții adulți și pediatrici sunt rezumate în tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasa de organe (în MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ )

foarte rare ( $< 1/10.000$ )

nu se cunoaște (nu poate fi estimat pe baza datelor disponibile)

**Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți în studiile clinice de fază III sau prin utilizarea post-comercializare\* și în două studii de fază II și două studii de fază III la pacienții pediatrici**

| Frecvente                                               | Mai puțin frecvente                                                                      | Rare | Foarte rare                                    | Nu se cunoaște |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------|----------------|
| <b>Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic</b>     |                                                                                          |      |                                                |                |
| Anemie (inclusiv parametri de laborator corespunzători) | Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie |      |                                                |                |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                |                                                                                          |      |                                                |                |
|                                                         | Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic                          |      | Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic |                |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  |                                                                                          |      |                                                |                |
| Amețeli, cefalee                                        | Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă                                            |      |                                                |                |

|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Tulburări oculare</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)                                                                                                                                                |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
|                                                                                                                                                                                                     | Tahicardie                                                                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Hipotensiune, hematom                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Epistaxis, hemoptizie                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                          | Pneumonie eozinofilică                                                 |                                                   |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Sângerare gingivală, hemoragie gastrointestinală (inclusiv hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup> | Gură uscată                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Creșterea transaminazelor                                                                                                                                                                           | Insuficiență hepatică, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline în sânge <sup>A</sup> , creșterea GGT <sup>A</sup> | Icter, creșterea bilirubinei conjugate (cu sau fără creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Prurit (inclusiv cazuri rare de prurit generalizat), erupții cutanate, echimoze, hemoragii cutanate și subcutanate                                                                                  | Urticarie                                                                                                                      |                                                                                                                                          | Sindromul Stevens-Johnson/Necroliza epidermică toxică, sindromul DRESS |                                                   |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                                                                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>                                                                                                                                                       | Hemoragie articulară                                                                                                           | Hemoragie musculară                                                                                                                      |                                                                        | Sindromul de compartiment secundar unei hemoragii |
| <b>Tulburări renale și urinare</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |

|                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei, creșterea ureei sanguine) |                                                                                               |                                      |  | Insuficiență renală/insuficiență renală acută secundară unei hemoragii suficient de grave pentru a provoca hipoperfuzie, Nefropatie asociată cu anticoagulante |
| <b>Tulburări generale și reacții la locul administrării</b>                                                                                                               |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                                |
| Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea forței și energiei generale (inclusiv oboseală și astenie)                                                                  | Stare de rău (inclusiv stare de indispoziție)                                                 | Edem localizat <sup>A</sup>          |  |                                                                                                                                                                |
| <b>Investigații</b>                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                           | Creșterea LDH <sup>A</sup> , creșterea lipazei <sup>A</sup> , creșterea amilazei <sup>A</sup> |                                      |  |                                                                                                                                                                |
| <b>Leziuni, otrăviri și complicații procedurale</b>                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                                |
| Hemoragie postprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii) contuzie, secreție din rană <sup>A</sup>                                        |                                                                                               | Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup> |  |                                                                                                                                                                |

A: observat în prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului

B: observat în tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței, foarte frecventă la femeile cu vârsta sub 55 de ani

C: observat ca fiind neobișnuit în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (după intervenția coronariană percutanată)

\*O abordare selectivă prestabilită pentru colectarea evenimentelor adverse a fost aplicată în studii selectate de fază III. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului de acțiune farmacologic, utilizarea Svariya poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare ocultă sau evidentă din orice țesut sau organ, care poate duce la anemie posthemoragică. Semnele, simptomele și gravitatea (inclusiv deznodământul fatal) vor varia în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerării și/sau anemiei (vezi secțiunea 4.9 „Managementul sângerării”). În studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerări poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu la pacienții cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau care urmează un tratament

concomitent care afectează hemostaza (vezi secțiunea 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerările menstruale pot fi intensificate și/sau prelungite.

Complicațiile hemoragice se pot manifesta prin slăbiciune, paloare, amețeli, cefalee sau umflături inexplicabile, dispnee și șoc inexplicabil. În unele cazuri, ca urmare a anemiei, au fost observate simptome de ischemie cardiacă, cum ar fi dureri toracice sau angină pectorală.

Au fost raportate complicații cunoscute secundare hemoragiei severe, cum ar fi sindromul de compartiment și insuficiența renală datorată hipoperfuziei sau nefropatia asociată cu anticoagulante, pentru rivaroxaban. Prin urmare, posibilitatea hemoragiei trebuie luată în considerare la evaluarea stării oricărui pacient anticoagulat.

#### Populația pediatrică

##### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele de siguranță din două studii de fază II și un studiu de fază III, deschise, controlate activ, la pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani. Rezultatele privind siguranța au fost, în general, similare între rivaroxaban și comparator în diferite grupe de vârstă pediatrică. În ansamblu, profilul de siguranță la cei 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consistent în toate subgrupurile de vârstă, deși evaluarea este limitată de numărul redus de pacienți.

La pacienții pediatrici, cefaleea (foarte frecventă, 16,7 %), febra (foarte frecventă, 11,7 %), epistaxisul (foarte frecvent, 11,2 %), vărsăturile (foarte frecvente, 10,7 %), tahicardie (frecventă, 1,5%), creșterea bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creșterea bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, menoragia a fost observată la 6,6% (frecvent) dintre adolescentele după menarhă. Trombocitopenia observată în experiența post-comercializare la populația adultă a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au fost în principal de severitate ușoară până la moderată.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare menționat în apendicele V.

## **4.9 Supradozaj**

La adulți, au fost raportate cazuri rare de supradozaj de până la 1.960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi secțiunea „Managementul hemoragiei”). Datele disponibile pentru copii sunt limitate. Datorită absorbției limitate, se așteaptă un efect plafon fără creșterea expunerii plasmatice medii la doze supratherapeutice de 50 mg rivaroxaban sau mai mari la adulți, însă nu sunt disponibile date privind dozele supratherapeutice la copii.

Un agent specific de inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului este disponibil pentru adulți, dar nu este stabilit la copii (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului andexanet alfa).

Se poate lua în considerare utilizarea cărbunelui activ pentru a reduce absorbția în caz de supradozaj cu rivaroxaban.

#### Managementul sângerării

În cazul apariției unei complicații hemoragice la un pacient care primește rivaroxaban, următoarea administrare de rivaroxaban trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz.

Rivaroxabanul are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 până la 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii, estimat folosind abordări de modelare farmacocinetică populațională (popPK), este mai scurt (vezi secțiunea 5.2). Tratamentul trebuie individualizat în funcție de gravitatea și localizarea hemoragiei. Se poate utiliza un tratament simptomatic adecvat, după cum este necesar, cum

ar fi compresia mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, produse din sânge (concentrat de eritrocite sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare fie administrarea unui agent specific de inversare a inhibitorului factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului, fie a unui agent procoagulant specific, cum ar fi concentratul de complex protrombic (PCC), concentratul de complex protrombic activat (APCC) sau factorul VIIa recombinant (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu privire la utilizarea acestor medicamente la adulți și copii care primesc rivaroxaban. Recomandarea se bazează, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Se va lua în considerare redosarea factorului VIIa recombinant și se va titra în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în cazul sângerărilor majore, se va lua în considerare consultarea unui expert în coagulare (vezi secțiunea 5.1).

Nu se preconizează ca sulfatul de protamină și vitamina K să afecteze activitatea anticoagulantă a rivaroxabanului. Există o experiență limitată cu acidul tranexamic și nu există experiență cu acidul aminocaproic și aprotinină la adulții care primesc rivaroxaban. Nu există experiență privind utilizarea acestor agenți la copiii care primesc rivaroxaban. Nu există nici o justificare științifică pentru beneficiile utilizării desmopresinei hemostatice sistemice la persoanele care primesc rivaroxaban și nici experiență în acest sens. Datorită legării ridicate de proteinele plasmatică, nu se preconizează ca rivaroxabanul să fie dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Clasa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, cod ATC: B01AF01

#### Mecanism de acțiune

Rivaroxabanul este un inhibitor direct al factorului Xa, foarte selectiv, cu biodisponibilitate orală.

Inhibarea

factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei de coagulare a sângelui, inhibând atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxabanul nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat o inhibare dependentă de doză a activității factorului Xa. Timpul de protrombină (PT) este influențat de rivaroxaban în mod dependent de doză, cu o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatică (valoarea  $r$  este egală cu 0,98) dacă se utilizează Neoplastin pentru test. Alți reactivi ar da rezultate diferite. Citirea PT se face în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarine și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP și EP și pentru prevenirea recurenței, percentilele 5/95 pentru PT (Neoplastin) la 2-4 ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) pentru 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi au variat între 17 și 32 s, iar pentru 20 mg rivaroxaban o dată pe zi între 15 și 30 s. La valoarea minimă (8-16 ore după administrarea comprimatului), percentilele 5/95 pentru 15 mg de două ori pe zi au variat între 14 și 24 de secunde, iar pentru 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului) între 13 și 20 de secunde.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care au primit rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, percentilele 5/95 pentru PT (Neoplastin) la 1-4 ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi au variat între 14 și 40 de secunde, iar la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi, între 10 și 50 de secunde. La valoarea minimă (16 - 36 ore după administrarea comprimatului), percentilele 5/95 la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi au variat între 12 și 26 secunde, iar la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi, între 12 și 26 secunde.

Într-un studiu de farmacologie clinică privind inversarea farmacodinamicii rivaroxabanului la subiecți adulți sănătoși (n = 22), au fost evaluate efectele unor doze unice (50 UI/kg) din două tipuri diferite de PCC, un PCC cu 3 factori (factorii II, IX și X) și un PCC cu 4 factori (factorii II, VII, IX și X). PCC cu 3 factori a redus valorile medii ale timpului de tromboplastină neoplastină cu aproximativ 1,0 secundă în 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu PCC cu 4 factori. În schimb, PCC cu 3 factori a avut un efect global mai mare și mai rapid asupra inversării modificărilor în generarea endogenă de trombină decât PCC cu 4 factori (vezi secțiunea 4.9).

Timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) și HepTest sunt, de asemenea, prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxabanului. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în rutina clinică.

Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, nivelurile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste cantitative calibrate anti-factor Xa (vezi secțiunea 5.2).

#### Populația pediatrică

PT (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu un test cantitativ calibrat) prezintă o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă apropiată de 1. Pot apărea discrepanțe individuale cu valori anti-Xa mai mari sau mai mici în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu este necesară monitorizarea 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 cantitative calibrate anti-factor Xa în mcg/L (vezi tabelul 13 din secțiunea 5.2 pentru intervalele concentrațiilor plasmatice observate de rivaroxaban la copii). Limita inferioară a cuantificărilor trebuie luată în considerare atunci când testul anti-Xa este utilizat pentru cuantificarea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu a fost stabilit niciun prag pentru evenimente de eficacitate sau siguranță.

#### Eficacitate clinică și siguranță

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

Programul clinic rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

În studiul pivot dublu-orb ROCKET AF, 14.264 de pacienți au fost repartizați fie să primească rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min), fie warfarină titrată până la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic între 2,0 și 3,0). Durata mediană a tratamentului a fost de 19 luni, iar durata totală a tratamentului a fost de până la 41 de luni. 34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic și 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Rivaroxabanul nu a fost inferior warfarinei în ceea ce privește criteriul de evaluare compozit primar al accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice non-SNC. În populația per protocol tratată, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți tratați cu rivaroxaban (1,71% pe an) și la 241 de pacienți tratați cu warfarină (2,16% pe an) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96;

P<0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați conform ITT, evenimente primare au apărut la 269 dintre cei tratați cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 dintre cei tratați cu warfarină (2,42% pe an) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P<0,001 pentru non-inferioritate; P=0,117 pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile secundare de evaluare, testate în ordine ierarhică în analiza ITT, sunt prezentate în Tabelul 4.

În rândul pacienților din grupul tratat cu warfarină, valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic (2,0-3,0) în medie 55% din timp (mediană, 58%; interval intercuartil, 43-71). Efectul rivaroxabanului nu a diferit în funcție de nivelul TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în cuartilele de dimensiuni egale (P = 0,74 pentru interacțiune). În cadrul celui mai înalt cuartil în funcție de centru, raportul de risc (HR) cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,74 (IC 95%, 0,49 - 1,12). Ratele de incidență pentru principalul rezultat de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 4: Rezultatele eficacității din faza III ROCKET AF**

| Populația studiată                                                                         | Analize ITT ale eficacității la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară                                                   |                                                                                                             |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Doza de tratament                                                                          | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pt-an) | Warfarin titrată la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic 2,0-3,0) Rata evenimentelor (100 pacienți-ani) | HR (IC 95%)<br>Valoare p, test de superioritate |
| Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC                                    | 269 (2,12)                                                                                                                      | 306 (2,42)                                                                                                  | 0,88 (0,74 - 1,03)<br>0                         |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces vascular                    | 572 (4,51)                                                                                                                      | 609 (4,81)                                                                                                  | 0,94 (0,84 - 1,05)<br>0,265                     |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces vascular și infarct miocardic | 659 (5,24)                                                                                                                      | 709 (5,65)                                                                                                  | 0,93 (0,83 - 1,03)<br>0,158                     |
| Accident vascular cerebral                                                                 | 253 (1,99)                                                                                                                      | 281 (2,22)                                                                                                  | 0,90 (0,76 - 1,07)<br>0,221                     |
| Embolie sistemică non-SNC                                                                  | 20 (0,16)                                                                                                                       | 27 (0,21)                                                                                                   | 0,74 (0,42 - 1,32)<br>0,308                     |
| Infarct miocardic                                                                          | 130 (1,02)                                                                                                                      | 142 (1,11)                                                                                                  | 0,91 (0,72 - 1,16)<br>0,464                     |

**Tabelul 5: Rezultate privind siguranța din faza III ROCKET AF**

| Populația studiată                               | Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>                                                                      |                                                                                                                |                          |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Doza de tratament                                | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pt-an) | Warfarina titrată la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic între 2,0 și 3,0) Rata evenimentelor (100 pt-an) | HR (95% CI)<br>Valoare p |
| Evenimente hemoragice majore și minore relevante | 1.475 (14,91)                                                                                                                   | 1.449 (14,52)                                                                                                  | 1,03 (0,96 - 1,11) 0,442 |

|                                                                                     |               |               |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| din punct de vedere clinic                                                          |               |               |                          |
| Evenimente hemoragice majore                                                        | 395 (3,60)    | 386 (3,45)    | 1,04 (0,90 - 1,20) 0,576 |
| Deces din cauza hemoragiei*                                                         | 27 (0,24)     | 55 (0,48)     | 0,50 (0,31 - 0,79) 0,003 |
| Hemoragie la organe vitale*                                                         | 91 (0,82)     | 133 (1,18)    | 0,69 (0,53 - 0,91) 0,007 |
| Hemoragie intracraniană*                                                            | 55 (0,49)     | 84 (0,74)     | 0,67 (0,47 - 0,93) 0,019 |
| Scăderea hemoglobinei*                                                              | 305 (2,77)    | 254 (2,26)    | 1,22 (1,03 - 1,44) 0,019 |
| Transfuzie de 2 sau mai multe unități de concentrat eritrocitar sau sânge integral* | 183 (1,65)    | 149 (1,32)    | 1,25 (1,01 - 1,55) 0,044 |
| Evenimente hemoragice non-majore relevante din punct de vedere clinic               | 1.185 (11,80) | 1.151 (11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13) 0,345 |
| Mortalitate din toate cauzele                                                       | 208 (1,87)    | 250 (2,21)    | 0,85 (0,70 - 1,02) 0,073 |

a) Populație de siguranță, sub tratament

\* Semnificativ din punct de vedere nominal

În plus față de studiul de fază III ROCKET AF, a fost realizat un studiu prospectiv, cu un singur braț, post-autorizare, neintervențional, deschis (XANTUS), cu evaluare centralizată a rezultatelor, incluzând evenimente tromboembolice și hemoragii majore. 6.704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară au fost înrolați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-centrale (SNC) în practica clinică. Scorul mediu CHADS<sub>2</sub> a fost de 1,9, iar scorul HAS-BLED a fost de 2,0 în studiul XANTUS, comparativ cu un scor mediu CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și, respectiv, 2,8 în studiul ROCKET AF. Hemoragii majore au apărut la 2,1 la 100 de ani-pacient. Hemoragii fatale au fost raportate la 0,2 la 100 de ani-pacient, iar hemoragii intracraniene la 0,4 la 100 de ani-pacient. Accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 la 100 de ani-pacient.

Aceste observații din practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, neintervențional, la peste 162.000 de pacienți din patru țări, rivaroxabanul a fost prescris pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata evenimentelor pentru accident vascular cerebral ischemic a fost de 0,70 (IC 95 % 0,44 - 1,13) la 100 de ani-pacient. Sângerările care au necesitat spitalizare au avut o frecvență de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) la 100 de pacienți-ani pentru sângerările intracraniene, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) pentru sângerările gastrointestinale, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) pentru hemoragii urogenitale și 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) pentru alte hemoragii.

#### *Pacienți supuși cardioversiei*

Un studiu prospectiv, randomizat, deschis, multicentric, exploratoriu, cu evaluare orb a criteriului de evaluare (X-VERT) a fost realizat pe 1504 pacienți (naivi și pretratați cu anticoagulate orale) cu fibrilație atrială non-valvulară programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxabanul cu VKA ajustat în funcție de doză (randomizat 2:1), pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Au fost utilizate strategii de cardioversie ghidată prin TEE (1-5 zile de tratament prealabil) sau cardioversie convențională (cel puțin trei săptămâni de tratament prealabil). Rezultatul principal al eficacității (toate accidentele vasculare cerebrale, atacurile ischemice tranzitorii, emboliile sistemice non-SNC, infarctul miocardic (IM) și decesul cardiovascular) a apărut la 5 (0,5%) pacienți din grupul rivaroxaban (n = 978) și la 5 (1,0%) pacienți din grupul VKA (n = 492; RR 0,50; IC 95% 0,15-1,73; populație ITT modificată). Principalul rezultat privind siguranța (hemoragie majoră) a apărut la 6 (0,6%) și 4 (0,8%) pacienți din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 988) și, respectiv, din grupul tratat cu VKA (n = 499) (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; populație de siguranță). Acest studiu exploratoriu a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu rivaroxaban și VKA în contextul cardioversiei.

*Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI cu implantarea unui stent*

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost realizat pe 2.124 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care au fost supuși unei PCI cu plasarea unui stent pentru boală aterosclerotică primară, pentru a compara siguranța a două regimuri de rivaroxaban și a unui regim de VKA. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în proporție de 1:1:1 pentru un tratament global de 12 luni. Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT au fost excluși.

Grupul 1 a primit rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min) plus inhibitor P2Y12. Grupul 2 a primit rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus DAPT (terapie antiplachetară dublă, adică clopidogrel 75 mg [sau inhibitor P2Y12 alternativ] plus acid acetilsalicilic [ASA] în doză mică) timp de 1, 6 sau 12 luni, urmat de rivaroxaban 15 mg (sau 10 mg pentru subiecții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min) o dată pe zi plus ASA în doză mică. Grupul 3 a primit VKA ajustat în funcție de doză plus DAPT timp de 1, 6 sau 12 luni, urmat de VKA ajustat în funcție de doză plus ASA în doză mică.

Criteriul principal de siguranță, evenimente hemoragice semnificative din punct de vedere clinic, a apărut la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și 167 (24,0%) subiecți din grupul 1, grupul 2 și grupul 3, respectiv (HR 0,59; IC 95%

0,47-0,76;  $p < 0,001$  și HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80;  $p < 0,001$ , respectiv). Criteriul secundar de evaluare (combinație de evenimente cardiovasculare: deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral) a apărut la 41 (5,9%), 36 (5,1%) și 36 (5,2%) subiecți din grupul 1, grupul 2 și grupul 3, respectiv. Fiecare dintre regimurile cu rivaroxaban a prezentat o reducere semnificativă a evenimentelor hemoragice semnificative din punct de vedere clinic în comparație cu regimul VKA la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care au suferit o PCI cu implantarea unui stent.

Obiectivul principal al studiului PIONEER AF-PCI a fost evaluarea siguranței. Datele privind eficacitatea (inclusiv evenimentele tromboembolice) în această populație sunt limitate.

*Tratamentul TVP, EP și prevenirea TVP și EP recurente*

Programul clinic rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în tratamentul inițial și continuu al TVP și EP acute și în prevenirea recurenței.

Peste 12.800 de pacienți au fost studiați în patru studii clinice randomizate controlate de fază III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și, în plus, a fost efectuată o analiză combinată predefinită a studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata totală combinată a tratamentului în toate studiile a fost de până la 21 de luni.

În studiul Einstein DVT, 3.449 de pacienți cu TVP acută au fost studiați pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și EP (pacienții care prezentau EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acut, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi. Aceasta a fost urmată de 20 mg Rivaroxaban o dată pe zi.

În studiul Einstein PE, 4.832 de pacienți cu EP acută au fost studiați pentru tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acută, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. Aceasta a fost urmată de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât în studiul Einstein DVT, cât și în studiul Einstein PE, regimul de tratament comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un tratament cu antagoniști ai vitaminei K până când PT/INR a ajuns în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză ajustată de antagoniști ai vitaminei K pentru a menține valorile PT/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension, 1.197 de pacienți cu TVP sau EP au fost studiați pentru prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de încă 6 sau 12 luni la pacienții care au finalizat 6 până la

12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Einstein DVT, PE și Extension au utilizat aceleași rezultate primare și secundare predefinite privind eficacitatea. Rezultatul primar privind eficacitatea a fost TEV recurentă simptomatică, definită ca fiind combinația dintre TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Rezultatul secundar privind eficacitatea a fost definit ca fiind combinația dintre TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitate din toate cauzele.

În studiul Einstein Choice, 3.396 de pacienți cu TVP și/sau EP simptomatice confirmate, care au urmat un tratament anticoagulant timp de 6-12 luni, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a TVP sau EP recurente simptomatice nefatale. Pacienții cu indicație pentru continuarea tratamentului anticoagulant în doze terapeutice au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data randomizării individuale (medie: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg acid acetilsalicilic o dată pe zi. Rezultatul principal al eficacității a fost TEV recurentă simptomatică, definită ca o combinație de TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 6), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru criteriul principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (test de non-inferioritate); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (test de superioritate)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), valoarea nominală  $p=0,027$ ) în favoarea rivaroxabanului. Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic în medie 60,3% din timp pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în terțile de dimensiuni egale și incidența TEV recurentă ( $P=0,932$  pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein DVT**

| Populația studiată                                                   | 3.449 de pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                                         | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.731          | Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.718 |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 36 (2,1%)                                                         | 51 (3,0%)                                                    |
| EP recurentă simptomatică                                            | 20 (1,2%)                                                         | 18 (1,0%)                                                    |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 14 (0,8%)                                                         | 28 (1,6%)                                                    |
| EP și TVP simptomatice                                               | 1 (0,1%)                                                          | 0                                                            |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 4 (0,2%)                                                          | 6 (0,3%)                                                     |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 139 (8,1%)                                                        | 138 (8,1%)                                                   |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 14 (0,8%)                                                         | 20 (1,2%)                                                    |

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 7), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru rezultatul primar de eficacitate ( $p=0,0026$  (test de non-inferioritate); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valoarea nominală  $p=0,275$ ). Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic în medie 63% din timp pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în terțile de dimensiuni egale și incidența interacțiunii ( ) a TEV recurentă ( $p=0,082$  pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar privind siguranța (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) au fost ușor mai scăzute în grupul tratat cu rivaroxaban (10,3% (249/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (11,4% (274/2405)). Incidența rezultatului secundar privind siguranța (evenimente hemoragice majore) a fost mai mică în grupul tratat cu rivaroxaban (1,1% (26/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (2,2% (52/2405)), cu un HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III Einstein PE**

| <b>Populația studiată</b>                                            | <b>4.832 de pacienți cu EP simptomatică acută</b>                 |                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Doza și durata tratamentului</b>                                  | <b>Rivaroxaban <sup>a)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni<br/>N=2.419</b> | <b>Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni<br/>N=2.413</b> |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 50 (2,1%)                                                         | 44 (1,8%)                                                             |
| EP recurentă simptomatică                                            | 23 (1,0%)                                                         | 20 (0,8%)                                                             |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 18 (0,7%)                                                         | 17 (0,7%)                                                             |
| EP și TVP simptomatice                                               | 0                                                                 | 2 (<0,1%)                                                             |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 11 (0,5%)                                                         | 7 (0,3%)                                                              |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 249 (10,3%)                                                       | 274                                                                   |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 26 (1,1%)                                                         | 52 (2,2%)                                                             |

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

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

\* $p < 0,0026$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost efectuată o analiză combinată prestabilită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și PE (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza combinată a studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE**

| <b>Populația studiată</b>                                            | <b>8.281 de pacienți cu TVP sau EP simptomatică acută</b>     |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Doza și durata tratamentului</b>                                  | <b>Rivaroxaban <sup>a)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni N=4.150</b> | <b>Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4.131</b> |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 86 (2,1%)                                                     | 95 (2,3%)                                                     |
| EP recurentă simptomatică                                            | 43 (1,0%)                                                     | 38 (0,9%)                                                     |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 32 (0,8%)                                                     | 45 (1,1%)                                                     |
| EP și TVP simptomatice                                               | 1 (<0,1%)                                                     | 2 (<0,1%)                                                     |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 15 (0,4%)                                                     | 13 (0,3%)                                                     |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 388 (9,4%)                                                    | 412 (10,0)                                                    |

|                              |                                                                                             |           |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Evenimente hemoragice majore | 40 (1,0%)                                                                                   | 72 (1,7%) |
| a                            | Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 20 mg o dată pe zi        |           |
| b)                           | Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA                         |           |
| *                            | p < 0,0001 (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186) |           |

Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) al analizei combinate a fost raportat cu un HR de 0,771 ((95% CI: 0,614 - 0,967), valoarea nominală p = 0,0244).

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 9), rivaroxabanul a fost superior placebo în ceea ce privește rezultatele primare și secundare de eficacitate. Pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore), a existat o rată de incidență numeric mai mare, nesemnificativă, pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo. Rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a arătat rate mai mari pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Extension

| Populația studiată                                           | 1.197 de pacienți au continuat tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                                 | Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni<br>N=602                                           | Placebo<br>6 sau 12 luni N=594 |
| TEV recurentă simptomatică*                                  | 8 (1,3%)                                                                                   | 42 (7,1%)                      |
| EP recurentă simptomatică                                    | 2 (0,3%)                                                                                   | 13 (2,2%)                      |
| TVP recurentă simptomatică                                   | 5 (0,8%)                                                                                   | 31 (5,2%)                      |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă      | 1 (0,2%)                                                                                   | 1 (0,2%)                       |
| Evenimente hemoragice majore                                 | 4 (0,7%)                                                                                   | 0 (0,0)                        |
| Non-majore relevante din punct de vedere clinic<br>Sângerare | 32 (5,4%)                                                                                  | 7 (1,2%)                       |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\*p < 0,0001 (superioritate), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

În studiul Einstein Choice (vezi Tabelul 10), rivaroxabanul 20 mg și 10 mg au fost ambele superioare acidului acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește rezultatul principal al eficacității. Rezultatul principal al siguranței (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi, comparativ cu acidul acetilsalicilic 100 mg.

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Choice

| Populația studiată                                      | 3.396 de pacienți au continuat prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                           |                                    |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Doza 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 interquartil]    | 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 fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă | 2 (0,2%)                                                                    | 0 (0,0%)                                  | 2 (0,2%)                           |
| TEV recurentă simptomatică,                             | 19 (1,7%)                                                                   | 18 (1,6%)                                 | 56 (5,0%)                          |

|                                                                        |                        |                         |           |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC sistemică |                        |                         |           |
| Evenimente hemoragice majore                                           | 6 (0,5%)               | 5 (0,4%)                | 3 (0,3%)  |
| Hemoragii non-majore relevante din punct de vedere clinic              | 30 (2,7)               | 22 (2,0)                | 20 (1,8)  |
| TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net) | 23 (2,1%) <sup>+</sup> | 17 (1,5%) <sup>++</sup> | 53 (4,7%) |

\*p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul EINSTEIN de fază III, a fost realizat un studiu prospectiv, neintervențional, deschis, de cohortă (XALIA), cu evaluarea centralizată a rezultatelor, incluzând TEV recurentă, hemoragii majore și deces. Au fost înrolați 5.142 de pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxabanului în comparație cu terapia anticoagulantă standard în practica clinică. Ratele de hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile inițiale ale pacienților, inclusiv vârsta, cancerul și insuficiența renală. S-a utilizat o analiză stratificată a scorului de propensiune prestabilit pentru a ajusta diferențele inițiale măsurate, dar, în ciuda acestui fapt, factorii de confuzie reziduali pot influența rezultatele. HR ajustate comparând rivaroxabanul și tratamentul standard pentru hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele au fost de 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) și, respectiv, 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07). Aceste rezultate în practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, neintervențional, efectuat pe mai mult de 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări, rivaroxabanul a fost prescris pentru tratamentul sau prevenirea TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 de pacienți-ani pentru evenimente VTE/tromboembolice simptomatice/clinic evidente care au dus la spitalizare au variat de la 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) în Germania. Sângeările care au dus la spitalizare au avut o frecvență de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) la 100 de pacienți-ani pentru sângeările intracraniene, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) pentru hemoragii gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) pentru hemoragii urogenitale și 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) pentru alte hemoragii.

#### Populația pediatrică

##### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici

Un total de 727 de copii cu TEV acută confirmată, dintre care 528 au primit rivaroxaban, au fost studiați în 6 studii pediatriche multicentrice, deschise. Dozarea ajustată în funcție de greutatea corporală la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani a dus la o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, așa cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi secțiunea 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat activ, deschis, realizat pe 500 de pacienți pediatrici (cu vârste cuprinse între naștere și < 18 ani) cu TEV acută confirmată.

Au fost incluși 276 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta  
2 până la < 6 ani și 54 de copii cu vârsta < 2 ani.

TEV index a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți din grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți din grupul comparator), tromboză venoasă cerebrală și sinusală (CVST; 74/335 pacienți din grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți din grupul comparator) și toate celelalte, inclusiv TVP și EP (non-CVC-VTE; 171/335 pacienți din grupul rivaroxaban, 85/165 pacienți din grupul comparator). Cea mai frecventă manifestare a trombozei index la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost non-CVC-VTE la 211 (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost CVST la 48 (47,5%) și, respectiv, 35 (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost CVC-VTE la 37 (68,5%). Nu au existat copii cu vârsta sub 6 luni cu CVST în grupul tratat cu rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu CVST au prezentat o infecție a SNC (13 pacienți în grupul tratat cu rivaroxaban și 9 pacienți în grupul de comparație).

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

Pacienții au primit tratament inițial cu doze terapeutice de UFH, LMWH sau fondaparinux timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a primi fie doze de rivaroxaban ajustate în funcție de greutatea corporală, fie tratament din grupul de comparare (heparine, VKA) pentru o perioadă de tratament principală de 3 luni (1 lună pentru copiii cu vârsta sub 2 ani cu CVC-VTE). La sfârșitul perioadei principale de tratament din studiu, testul imagistic de diagnosticare a TEV, care a fost obținut la momentul inițial, a fost repetat, dacă era posibil din punct de vedere clinic. Tratamentul din studiu putea fi oprit în acest moment sau, la discreția investigatorului, putea fi continuat până la 12 luni (pentru copiii cu vârsta sub 2 ani cu CVC-VTE până la 3 luni) în total.

Rezultatul principal al eficacității a fost TEV recurentă simptomatică. Rezultatul principal al siguranței a fost combinația dintre sângerări majore și sângerări non-majore relevante din punct de vedere clinic (CRNMB). Toate rezultatele privind eficacitatea și siguranța au fost evaluate centralizat de un comitet independent, care nu avea cunoștință despre alocarea tratamentului. Rezultatele privind eficacitatea și siguranța sunt prezentate în tabelele 11 și 12 de mai jos.

VTE recurente au apărut în grupul tratat cu rivaroxaban la 4 din 335 de pacienți și în grupul de comparare la 5 din 165 de pacienți. Combinația de hemoragii majore și CRNMB a fost raportată la 10 din 329 de pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 de pacienți (1,9%) tratați cu comparator. Beneficiul clinic net (TEV recurent simptomatic plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat în grupul tratat cu rivaroxaban la 4 din 335 de pacienți și în grupul de comparare la 7 din 165 de pacienți. Normalizarea încărcăturii trombotice la repetarea imagisticii a apărut la 128 din 335 de pacienți tratați cu rivaroxaban și la 43 din 165 de pacienți din grupul de comparare. Aceste rezultate au fost, în general, similare între grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2%) copii cu sângerări apărute în timpul tratamentului în grupul tratat cu rivaroxaban și 45 (27,8%) copii în grupul tratat cu comparator.

**Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea la sfârșitul perioadei principale de tratament**

| Eveniment                                                                                                       | Rivaroxaban<br>N=335*               | Comparator<br>N=165*                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| TEV recurentă (rezultatul principal al eficacității)                                                            | 4<br>(1,2%, IC 95%<br>0,4% – 3,0%)  | 5<br>(3,0%, IC 95%<br>1,2% - 6,6%)    |
| Compozit: TEV recurent simptomatic +<br>deteriorare asimptomatică la repetarea imagisticii                      | 5<br>(1,5%, IC 95%<br>0,6% – 3,4%)  | 6<br>(3,6%, IC 95%<br>1,6% – 7,6%)    |
| Compozit: TEV recurent simptomatic +<br>deteriorare asimptomatică + nicio modificare la<br>repetarea<br>imagini | 21<br>(6,3%, IC 95%<br>4,0% – 9,2%) | 19<br>(11,5%, IC 95%<br>7,3% – 17,4%) |

|                                                                             |                                        |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| Normalizare la repetarea imagisticii                                        | 12<br>(38,2%, IC 95%<br>33,0% - 43,5%) | 4<br>(26,1%, IC 95%<br>19,8% - 33,0%) |
| Compozit: TEV recurent simptomatic + major sângerare (beneficiu clinic net) | 4<br>(1,2%, IC 95%<br>0,4% - 3,0%)     | 7<br>(4,2%, IC 95%<br>2,0% - 8,4%)    |
| Embolie pulmonară fatală sau non-fatală                                     | 1<br>(0,3%, IC 95%<br>0,0% - 1,6%)     | 1<br>(0,6%, IC 95%<br>0,0% - 3,1%)    |

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

**Tabelul 12: Rezultate privind siguranța la sfârșitul perioadei principale de tratament**

|                                                                            | <b>Rivaroxaban<br/>N=329*</b>       | <b>Comparator<br/>N=162*</b>       |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Compozit: Hemoragie majoră + CRNMB (rezultat primar de siguranță rezultat) | 10<br>(3,0%, IC 95%<br>1,6% - 5,5%) | 3<br>(1,9%, IC 95%<br>0,5% - 5,3%) |
| Hemoragie majoră                                                           | 0<br>(0,0%, IC 95%<br>0,0% - 1,1%)  | 2<br>(1,2%, IC 95%<br>0,2% - 4,3%) |
| Orice sângerări apărute în timpul tratamentului                            | 119 (36,2%)                         | 45 (27,8%)                         |

\*SAF = set de analiză a siguranței, toți copiii care au fost randomizați și au primit cel puțin o doză din medicamentul studiat.

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare parte similar între populația pediatrică cu TEV și populația adultă cu TVP/EP, însă proporția subiecților cu sângerări a fost mai mare în populația pediatrică cu TEV comparativ cu populația adultă cu TVP/EP.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc ridicat

Într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, sponsorizat de investigator, cu evaluare orb a criteriilor de evaluare, rivaroxabanul a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc ridicat de evenimente tromboembolice (pozitivi la toate cele 3 teste antifosfolipidice: anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost întrerupt prematur după înrolarea a 120 de pacienți, din cauza unui număr excesiv de evenimente în rândul pacienților din grupul tratat cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați să primească rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) < 50 ml/min) și 61 să primească warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimente tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați să primească rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcturi miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați să primească warfarină. Hemoragii majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul tratat cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Populația pediatrică

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu rivaroxaban la toate subgrupurile populației pediatrică în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi secțiunea 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

Rivaroxabanul se absoarbe rapid, concentrațiile maxime (C<sub>max</sub>) apărând la 2-4 ore după administrarea comprimatului.

Absorbția orală a rivaroxabanului este aproape completă, iar biodisponibilitatea orală este ridicată (80-100%) pentru

dozele de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează pe stomacul gol sau după masă.

Administrarea împreună cu alimente nu afectează AUC sau C<sub>max</sub> ale rivaroxabanului la dozele de 2,5 mg și 10 mg.

Datorită gradului redus de absorbție, s-a determinat o biodisponibilitate orală de 66% pentru comprimatul de 20 mg în condiții de repaus alimentar. Atunci când comprimatele de Rivaroxaban 20 mg sunt administrate împreună cu alimente, s-a observat o creștere a AUC medii cu 39% în comparație cu administrarea comprimatului în condiții de repaus alimentar, ceea ce indică o absorbție aproape completă și o biodisponibilitate orală ridicată. Rivaroxaban 15 mg trebuie administrat împreună cu alimente (vezi secțiunea 4.2).

Farmacocinetica rivaroxabanului este aproximativ liniară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în stare de repaus alimentar. În condiții de repaus alimentar, comprimatele de rivaroxaban 10 mg, 15 mg și 20 mg au demonstrat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxabanul prezintă o absorbție limitată de dizolvare, cu o biodisponibilitate redusă și o rată de absorbție redusă odată cu creșterea dozei.

Variabilitatea farmacocineticii rivaroxabanului este moderată, cu o variabilitate interindividuală (CV%) cuprinsă între 30% și 40%.

Absorbția rivaroxabanului depinde de locul de eliberare în tractul gastro-intestinal. S-a raportat o scădere de 29% și 56% a AUC și C<sub>max</sub> în comparație cu comprimatul atunci când granulele de rivaroxaban sunt eliberate în intestinul subțire proximal. Expunerea este redusă și mai mult atunci când rivaroxabanul este eliberat în intestinul subțire distal sau în colonul ascendent. Prin urmare, administrarea rivaroxabanului distal de stomac trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la reducerea absorbției și a expunerii la rivaroxaban.

Bioechivalența a fost demonstrată pentru formularea sub formă de film orodispersabil în comparație cu comprimatul la doza de 10 mg în stare de repaus alimentar, precum și pentru doza de 20 mg în stare de repaus alimentar.

#### *Populația pediatrică*

Copiii au primit comprimate sau suspensie orală de rivaroxaban în timpul sau imediat după masă sau după consumul de alimente și cu o porție tipică de lichid pentru a asigura o dozare fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe rapid după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru suspensie orală la copii. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește rata de absorbție sau gradul de absorbție între comprimate și granule pentru suspensie orală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă la copii, astfel încât biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii nu este cunoscută. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze crescânde (în mg/kg greutate corporală), ceea ce sugerează limitări de absorbție pentru doze mai mari, chiar și atunci când sunt luate împreună cu alimente.

Rivaroxaban 15 mg filme orodispersabile trebuie administrate împreună cu alimentele sau cu mâncarea (vezi secțiunea 4.2).

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice la adulți este ridicată, aproximativ 92% până la 95%, albumina serică fiind principalul component de legare. Volumul de distribuție este moderat, V<sub>ss</sub> fiind de aproximativ 50 litri.

#### *Populația pediatrică*

Datele *in vitro* nu indică diferențe relevante în ceea ce privește legarea rivaroxabanului de proteinele plasmatice la copii din diferite grupe de vârstă și în comparație cu adulții. Nu sunt disponibile date

farmacocinetice după administrarea intravenoasă de rivaroxaban la copii.  $V_{(ss)}$  estimat prin modelarea farmacocinetică a populației la copii (cu vârste cuprinse între 0 și < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban depinde de greutatea corporală și poate fi descris printr-o funcție alometrică, cu o medie de 113 L pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg.

#### Biotransformare și eliminare

La adulți, aproximativ 2/3 din doza administrată de rivaroxaban suferă degradare metabolică, jumătate fiind eliminată pe cale renală și cealaltă jumătate pe cale fecală. Ultima treime din doza administrată este excretată direct pe cale renală sub formă de substanță activă nemodificată în urină, în principal prin secreție renală activă.

Rivaroxabanul este metabolizat prin CYP3A4, CYP2J2 și mecanisme independente de CYP.

Degradarea oxidativă a grupării morfolinonă și hidroliza legăturilor amidice sunt principalele locuri de biotransformare. Pe baza investigațiilor in vitro, rivaroxabanul este un substrat al proteinelor transportoare P-gp (P-glicoproteină) și Bcrp (proteina de rezistență la cancerul de sân).

Rivaroxabanul nemodificat este cel mai important compus din plasma umană, fără metaboliți circulanți majori sau activi. Cu o clearance sistemică de aproximativ 10 l/h, rivaroxabanul poate fi clasificat ca o substanță cu clearance redus. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea devine limitată de rata de absorbție. Eliminarea rivaroxabanului din plasmă are loc cu timpi de înjumătățire terminală de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și cu timpi de înjumătățire terminală de 11 până la 13 ore la persoanele în vârstă.

#### *Populația pediatrică*

Nu sunt disponibile date specifice privind metabolismul la copii. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă de rivaroxaban la copii. CL estimată prin modelarea farmacocinetică a populației la copii (cu vârste cuprinse între 0 și < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban depinde de greutatea corporală și poate fi descrisă printr-o funcție alometrică, cu o medie de 8 L/h pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile medii geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) estimați prin modelarea farmacocinetică a populației scad odată cu scăderea vârstei și variază 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 și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și, respectiv, mai mică de 0,5 ani.

#### Populații speciale

##### *Sex*

La adulți, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin. O analiză exploratorie nu a relevat diferențe relevante în ceea ce privește expunerea la rivaroxaban între copiii de sex masculin și cei de sex feminin.

##### *Populația vârstnică*

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, valorile medii ale AUC fiind de aproximativ 1,5 ori mai mari, în principal datorită reducerii clearance-ului total (aparent) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Categorii de greutate diferite*

La adulți, greutatea corporală extremă (< 50 kg sau > 120 kg) a avut doar o influență redusă asupra concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban (mai puțin de 25 %). Nu este necesară ajustarea dozei.

La copii, rivaroxabanul se administrează în funcție de greutatea corporală. O analiză exploratorie nu a relevat un impact relevant al subponderalității sau obezitității asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

##### *Diferențe interetnice*

La adulți, nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic între pacienții caucasieni, afro-americani, hispanici, japonezi sau chinezi în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica rivaroxabanului.

O analiză exploratorie nu a relevat diferențe interetnice relevante în ceea ce privește expunerea la rivaroxaban la copiii japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei, în comparație cu populația pediatrică totală respectivă.

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții adulți cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasificați ca Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore în farmacocinetica rivaroxabanului (creștere medie de 1,2 ori a AUC rivaroxabanului), aproape comparabile cu cele ale grupului de control sănătos corespunzător. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasificați ca Child Pugh B), AUC mediu al rivaroxabanului a crescut semnificativ cu

De 2,3 ori mai mare comparativ cu voluntarii sănătoși. AUC nelegată a crescut de 2,6 ori. Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o eliminare renală redusă a rivaroxabanului, similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibarea activității factorului Xa a crescut de 2,6 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea timpului de prothrombină (PT) a crescut în mod similar, de 2,1 ori. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, ceea ce a dus la o relație PK/PD mai pronunțată între concentrație și PT.

Rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv la pacienții cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 4.3).

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu insuficiență hepatică.

#### *Insuficiență renală*

La adulți, s-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban corelată cu scăderea funcției renale, evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La persoanele cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei

50 - 80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min), concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (AUC) au crescut de 1,4, 1,5 și, respectiv, 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La persoanele cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, inhibarea globală a activității factorului Xa a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și, respectiv, 2,0 în comparație cu voluntarii sănătoși; prelungirea timpului de prothrombină (PT) a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și, respectiv, 2,4.

Nu există date privind pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min.

Datorită legării ridicate de proteinele plasmatice, nu se preconizează ca rivaroxabanul să fie dializabil. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/min (vezi secțiunea 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu vârsta de 1 an sau mai mari, cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții care au primit rivaroxaban pentru tratamentul TVP acută, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (interval de predicție 90%) la 2-4 ore și la aproximativ 24 de ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului de dozare) a fost de 215 (22-535) și 32 (6 - 239) mcg/l, respectiv.

La pacienții pediatrici cu TEV acută care au primit rivaroxaban ajustat în funcție de greutatea corporală, ceea ce a dus la o expunere similară cu cea la pacienții adulți cu TVP care au primit o doză de 20 mg o dată pe zi, concentrațiile medii geometrice (interval de 90%) la intervalele de timp de eșantionare care reprezintă aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului de dozare sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Statistici sumare (medie geometrică (interval de 90%)) ale concentrațiilor plasmatice ale rivaroxabanului în stare de echilibru (mcg/L) în funcție de regimul de dozare și vârstă**

| Intervale de timp      |     |                     |    |                         |    |                     |    |                           |
|------------------------|-----|---------------------|----|-------------------------|----|---------------------|----|---------------------------|
| o.d.                   | N   | 12 -<br>&lt; 18 ani | N  | 6 -&lt; 12 ani          |    |                     |    |                           |
| 2,5-4 ore după         | 171 | 241,5<br>(105-484)  | 24 | 229,7<br>(91,5-777)     |    |                     |    |                           |
| 20-24 ore după         | 151 | 20,6<br>(5,69-66,5) | 24 | 15,9<br>(3,42-45,5)     |    |                     |    |                           |
| de două ori pe zi      | N   | 6 -&lt; 12 ani      | N  | 2 -&lt; 6 ani           | N  | 0,5 -&lt; 2 ani     |    |                           |
| 2,5-4 ore după         | 36  | 145,4<br>(46,0-343) | 38 | 171,8<br>(70,7-438)     | 2  | n.c.                |    |                           |
| 10-16 ore post         | 33  | 26,0<br>(7,99-94,9) | 37 | 22,2<br>(0,25-127)      | 3  | 10,7<br>(n.c.-n.c.) |    |                           |
| t.i.d.                 | N   | 2 -&lt; 6 ani       | N  | Naștere -<br>&lt; 2 ani | N  | 0,5 -&lt; 2 ani     | N  | Naștere -<br>&lt; 0,5 ani |
| 0,5-3 ore după naștere | 5   | 164,7<br>(108-283)  | 25 | 111,2<br>(22,9-320)     | 13 | 114,3<br>(22,9-346) | 12 | 108,0<br>(19,2-320)       |
| 7-8 ore după           | 3   | 33,2<br>(18,7-99,7) | 23 | 18,7<br>(10,1-36,5)     | 12 | 21,4<br>(10,5-65,6) | 11 | 16,1<br>(1,03-33,6)       |

o.d. = o dată pe zi, b.i.d. = de două ori pe zi, t.i.d. de trei ori pe zi, n.c. = necalculat

Valorile sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calcularea statisticilor (LLOQ = 0,5 mcg/L).

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) între concentrația plasmatică de rivaroxaban și mai multe criterii de evaluare PD (inhibarea factorului Xa, PT, aPTT, HepTest) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (5 - 30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine printr-un model Emax. Pentru PT, modelul de interceptare liniară a descris în general mai bine datele. În funcție de diferiți reactivi PT utilizați, panta a diferit considerabil. Când s-a utilizat Neoplastin PT, PT de referință a fost de aproximativ 13 s, iar panta a fost de aproximativ 3 până la 4 s/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor PK/PD din fazele II și III au fost în concordanță cu datele stabilite la subiecții sănătoși.

#### Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară pentru copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

### **5.3 Date preclinice privind siguranța**

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru oameni, pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate la doză unică, fototoxicitate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate juvenilă.

Efectele observate în studiile de toxicitate la doze repetate s-au datorat în principal activității farmacodinamice exagerate a rivaroxabanului. La șobolani, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de IgG și IgA la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic.

La șobolani, nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine sau feminine. Studiile la animale au demonstrat toxicitate reproductivă asociată cu modul de acțiune farmacologic al rivaroxabanului (de exemplu, complicații hemoragice). La concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic, s-

au observat toxicitate embrionară-fetală (pierdere post-implantare, osificare întârziată/progresivă, multiple pete hepatice de culoare deschisă) și o incidență crescută a malformațiilor comune, precum și modificări placentare. În studiul pre și postnatal la șobolani, s-a observat o viabilitate redusă a descendenților la doze toxice pentru femele.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată de tratament de până la 3 luni, începând din ziua 4 postnatală, arătând o creștere necorelată cu doza a hemoragiei periinsulare. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică organelor țintă.

## **6. INFORMAȚII FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Povidonă K30  
Macrogolglicerol hidroxistearat  
Laurilsulfat de sodiu  
Sucraloză  
Maltodextrină  
Oxid roșu de fer  
Aromă de mentă  
Trietil citratGlicerol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

### **6.3 Termen de valabilitate**

18 luni

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Medicamentul trebuie depozitat în ambalajul original și nu necesită condiții speciale de depozitare în ceea ce privește temperatura.

### **6.5 Natura și conținutul recipientului**

Fiecare film orodispersabil este ambalat într-un ambalaj laminat cu 4 straturi (adică hârtie/PET/Al/PE-pliculeț).

#### Dimensiunea ambalajului

10 filme orodispersabile  
30 filmeorodispersabile

Este posibil ca nu toate mărimile ambalajului să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări**

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

**7 TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

**8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/003  
EU/1/25/1994/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizării: 19 septembrie 2025

**10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Svariya 20 mg film orodispersabil

## 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare film orodispersabil conține 20 mg de Rivaroxaban

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare film orodispersabil conține hidroxistearat de macroglicerol 0,250 mg, vezi pct. 4.4.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct.6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Film orodispersabil

Film subțire, de culoare roșu deschis, de formă dreptunghiulară, care se dizolvă în gură. Fiecare film are aproximativ 28 x 40 mm și **0,080 mm grosime**.

## 4. DETALII CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă  $\geq 75$  ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral anterior sau accident ischemic tranzitoriu.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți. (A se vedea secțiunea 4.4 pentru pacienții cu EP hemodinamic instabilă.)

#### Populația pediatrică

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate mai mare de 50 kg, după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial.

### 4.2 Posologie și mod de administrare

#### Posologie

*Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulți*

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

Terapia cu Svariya trebuie continuată pe termen lung, cu condiția ca beneficiile prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice să depășească riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia Svariya imediat și să continue a doua zi cu administrarea o dată pe zi, conform recomandărilor. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

*Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente la adulți*

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

Trebuie luată în considerare o durată scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocate de factori de risc tranzitorii majori (de exemplu, intervenții chirurgicale majore recente sau traume). Trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului la pacienții cu TVP sau EP provocate care nu sunt asociate cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocate sau antecedente de TVP sau EP recurente.

Când este indicată prevenirea prelungită a TVP și EP recurente (după finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurente este considerat ridicat, cum ar fi cei cu comorbidități complicate sau care au dezvoltat TVP sau EP recurente în timpul prevenirii prelungite cu Svariya 10 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare o doză de Svariya 20 mg o dată pe zi.

Durata terapiei și selectarea dozei trebuie individualizate după evaluarea atentă a beneficiilor tratamentului în raport cu riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

|                                               | <b>Perioada de timp</b>                                               | <b>Schema de dozare</b>                   | <b>Doza zilnică totală</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
| Tratamentul și prevenirea TVP și EP recurente | Zilele 1-21                                                           | 15 mg de două ori pe zi                   | 30                         |
|                                               | Ziua 22 și următoarele                                                | 20 mg o dată pe zi                        | 20 mg                      |
| Prevenirea recurenței TVP și EP               | După finalizarea unui tratament de cel puțin 6 luni pentru TVP sau EP | 10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi | 10 mg sau 20 mg            |

Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (ziua 1 - 21), pacientul trebuie să ia Svariya imediat pentru a asigura administrarea a 30 mg Svariya pe zi. În acest caz, se pot lua simultan două filme orodispersabile de 15 mg. Pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor, în ziua următoare. Dacă se omite o doză în timpul fazei de tratament cu o singură administrare pe zi, pacientul trebuie să ia Svariya imediat și să continue în ziua următoare cu doza zilnică recomandată. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

#### *Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți*

Tratamentul cu Svariya la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial (vezi secțiunea 5.1).

Doza pentru copii și adolescenți se calculează în funcție de greutatea corporală.

- Greutate corporală între 30 și 50 kg: se recomandă o doză zilnică unică de 15 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.
- Greutate corporală de 50 kg sau mai mult: se recomandă o doză zilnică de 20 mg rivaroxaban. Aceasta este doza zilnică maximă.

Filmele Svariya nu trebuie prescrise pacienților cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza trebuie revizuită periodic. Acest lucru are scopul de a asigura menținerea unei doze terapeutice. Ajustările dozei trebuie făcute numai pe baza modificărilor greutății corporale.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Nu există date disponibile la copii care să susțină reducerea dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu-risc al continuării

tratamentului după 3 luni trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă în raport cu riscul potențial de sângerare.

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

#### *Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (VKA) la Svariya*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice:  
Tratamentul cu VKA trebuie întrerupt și terapia cu Svariya trebuie inițiată când raportul internațional normalizat (INR) este  $\leq 3,0$ .
- Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței la adulți și tratamentul TEV și prevenirea recurenței la pacienții pediatrici:  
Tratamentul cu VKA trebuie întrerupt și trebuie inițiată terapia cu Svariya odată ce INR este  $\leq 2,5$ .

La trecerea pacienților de la VKA la Svariya, valorile INR vor fi fals crescute după administrarea Svariya. INR nu este valabil pentru măsurarea activității anticoagulante a Svariya și, prin urmare, nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.5).

#### *Trecerea de la Svariya la antagoniști ai vitaminei K (VKA)*

Există posibilitatea unei anticoagulări inadecvate în timpul tranziției de la Svariya la VKA.

Anticoagularea adecvată continuă trebuie asigurată în timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ. Trebuie remarcat faptul că Svariya poate contribui la o valoare INR crescută.

La pacienții care trec de la Svariya la VKA, VKA trebuie administrat concomitent până când INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de conversie, trebuie utilizată doza inițială standard de VKA, urmată de doza de VKA, conform indicațiilor testului INR. În timp ce pacienții sunt tratați atât cu Svariya, cât și cu VKA, INR nu trebuie testat mai devreme de 24 de ore după doza anterioară, dar înainte de următoarea doză de Svariya. Odată ce Svariya este întrerupt, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la cel puțin 24 de ore după ultima doză (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### *Pacienți pediatrici:*

Copiii care trec de la Svariya la VKA trebuie să continue tratamentul cu Svariya timp de 48 de ore după prima doză de VKA. După 2 zile de administrare concomitentă, trebuie determinat INR înainte de următoarea doză programată de Svariya. Se recomandă continuarea administrării concomitente de Svariya și VKA până când INR este  $\geq 2,0$ . Odată ce Svariya este întrerupt, testarea INR poate fi efectuată în mod fiabil la 24 de ore după ultima doză (vezi mai sus și secțiunea 4.5).

#### *Trecerea de la anticoagulante parenterale la Svariya*

Pentru pacienții adulți și copii care primesc în prezent un anticoagulant parenteral, întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Svariya cu 0 până la 2 ore înainte de ora la care ar fi programată următoarea administrare a medicamentului parenteral (de exemplu, heparine cu greutate moleculară mică) sau la momentul întreruperii administrării unui medicament parenteral administrat în mod continuu (de exemplu, heparină nefracționată intravenoasă).

#### *Trecerea de la Svariya la anticoagulante parenterale*

Întrerupeți administrarea Svariya și administrați prima doză de anticoagulant parenteral la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Svariya.

#### *Populații speciale*

##### Insuficiență renală

##### Adulți:

Datele clinice limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) indică faptul că concentrațiile plasmatice de rivaroxaban sunt semnificativ crescute. Prin

urmare, Svarya trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min (vezi secțiunile 4.4 și 5.2).

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

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi secțiunea 5.2).
- Pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Ulterior, când doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi dacă riscul evaluat de sângerare al pacientului depășește riscul de TVP și EP recurente. Recomandarea privind utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelarea farmacocinetică și nu a fost studiată în acest context clinic (vezi secțiunile 4.4, 5.1 și 5.2). Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei recomandate.

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

#### Populația pediatrică:

- Copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): nu este necesară ajustarea dozei, pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la pacienții pediatrici (vezi secțiunea 5.2).
- Copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Svarya nu este recomandat, deoarece nu sunt disponibile date clinice (vezi secțiunea 4.4).

#### Insuficiență hepatică

Svarya este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child Pugh B și C (vezi secțiunile 4.3 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

#### Populația vârstnică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi secțiunea 5.2)

#### Greutate corporală

Nu este necesară ajustarea dozei la adulți (vezi secțiunea 5.2)

Pentru pacienții pediatrici, doza se determină în funcție de greutatea corporală.

#### Sex

Nu se ajustează doza (vezi secțiunea 5.2)

#### Pacienți supuși cardioversiei

Svarya poate fi inițiat sau continuat la pacienții care pot necesita cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiogramă transesofagiană (TEE) la pacienții care nu au fost tratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Svarya trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi secțiunile 5.1 și 5.2). Pentru toți pacienții, înainte de cardioversie trebuie să se confirme că pacientul a luat Svarya conform prescripției. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să țină seama de recomandările stabilite în ghidurile privind tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

#### Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI (intervenție coronariană percutanată) cu implantarea unui stent

Există experiență limitată cu privire la doza redusă de 15 mg rivaroxaban o dată pe zi (sau 10 mg rivaroxaban o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min]) în plus față de un inhibitor P2Y12 pentru o perioadă maximă de 12 luni la pacienții cu fibrilație atrială non-ă care necesită anticoagulare orală și sunt supuși unei PCI cu plasarea unui stent (vezi secțiunile 4.4 și 5.1).

#### Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului la copii 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 pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la copii cu vârsta sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV.

#### Mod de administrare

Svariya 20 mg film orodispersabil este destinat administrării orale și trebuie luate împreună cu alimente și cu sau fără apă (vezi pct. 5.2). Filmul trebuie lăsat să se dezintegreze în gura pacientului înainte de a fi înghițit împreună cu saliva.

- a) Pentru a deschide plicul, acesta trebuie ținut cu partea mai scurtă orientată în sus, marcată cu o săgeată.
- b) Plicul trebuie apoi deschis prin separarea ușoară a celor două părți la marcajul săgeții. Fiecare parte trebuie ținută între degetul mare și arătător, folosind o mână pentru fiecare parte.
- c) Ambele părți ale plicului trebuie rupte în direcții opuse până când sunt complet separate. Filmul orodispersabil va fi expus și se va afla pe una dintre jumătățile plicului.
- d) Filmul orodispersabil trebuie îndepărtat din plic cu degetele uscate și așezat direct pe limbă. Gura pacientului trebuie să fie goală. Filmul orodispersabil trebuie luat imediat după deschiderea plicului.

Important: Filmul orodispersabil nu trebuie manipulat cu mâinile umede.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

Sângerare activă semnificativă din punct de vedere clinic.

Leziuni sau afecțiuni considerate a prezenta un risc semnificativ de hemoragie majoră. Acestea pot include ulceratii gastrointestinale actuale sau recente, prezența neoplasmelor maligne cu risc ridicat de sângerare, leziuni cerebrale sau spinale recente, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulate, de exemplu heparină nefracționată (UFH), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivați ai heparinei (fondaparinux etc.), anticoagulate orale (warfarină, dabigatran etexilat, apixaban etc.), cu excepția circumstanțelor specifice de schimbare a terapiei anticoagulante (vezi secțiunea 4.2) sau când UFH este administrată în doze necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial deschis (vezi secțiunea 4.5).

Boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv pacienți cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 5.2).

Sarcina și alăptarea (vezi secțiunea 4.6).

#### 4.4 Avertismente și precauții speciale de utilizare

Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practica anticoagulării pe toată durata tratamentului.

##### Risc hemoragic

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau Svarya trebuie să fie supravegheați cu atenție pentru a detecta semne de sângerare. Se recomandă utilizarea cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Svarya trebuie întreruptă dacă apare o hemoragie severă (vezi secțiunea 4.9).

În studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat.

Mai multe subgrupuri de pacienți, detaliate mai jos, prezintă un risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice și anemie după inițierea tratamentului (vezi secțiunea 4.8).

Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea unui loc de sângerare.

Deși tratamentul cu rivaroxaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, nivelurile de rivaroxaban măsurate cu un test cantitativ calibrat anti-factor Xa pot fi utile în situații excepționale în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate ajuta la luarea deciziilor clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență (vezi secțiunile 5.1 și 5.2).

##### *Populația pediatrică*

Există date limitate privind copiii cu tromboză venoasă cerebrală și sinusală care prezintă o infecție a SNC (vezi secțiunea 5.1). Riscul de sângerare trebuie evaluat cu atenție înainte și în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

##### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min), concentrațiile plasmatice de rivaroxaban pot fi semnificativ crescute (de 1,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/min. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei  $< 15$  ml/min (vezi secțiunile 4.2 și 5.2).

Svarya trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (vezi secțiunea 4.5).

Svarya nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

##### Interacțiuni cu alte medicamente

Utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice (cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir). Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp și, prin urmare, pot crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban la un nivel relevant din punct de vedere clinic (de 2,6 ori în medie), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Nu sunt disponibile date clinice la copiii care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai P-gp (vezi secțiunea 4.5).

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic și inhibitorii agregării plachetare sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Pentru pacienții cu risc de boală gastrointestinală ulcerativă, se poate lua în considerare un tratament profilactic adecvat (vezi secțiunea 4.5).

#### Alți factori de risc hemoragic

Ca și în cazul altor antitrombotice, rivaroxabanul nu este recomandat la pacienții cu risc crescut de sângerare, cum ar fi:

- tulburări congenitale sau dobândite de sângerare
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale fără ulceratii active care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu, boala inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boala de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară

#### Pacienți cu cancer

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de hemoragie și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie evaluat în raport cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ, în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastro-intestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc ridicat de hemoragie, utilizarea rivaroxabanului este contraindicată (vezi secțiunea 4.3).

#### Pacienți cu valve protetice

Rivaroxabanul nu trebuie utilizat pentru tromboprofilaxie la pacienții care au suferit recent o înlocuire transcateră a valvei aortice (TAVR). Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost studiate la pacienții cu valve cardiace protetice; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că rivaroxabanul asigură o anticoagulare adecvată la această populație de pacienți. Tratamentul cu Svarya nu este recomandat pentru acești pacienți.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (DOAC), inclusiv rivaroxabanul, nu sunt recomandate pacienților cu antecedente de tromboză care sunt diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special pentru pacienții triplu pozitivi (pentru anticoagulantul lupus, anticorpii anticardiolipină și anticorpilor anti-beta 2-glicoproteină I), tratamentul cu DOAC ar putea fi asociat cu rate crescute de evenimente trombotice recurente în comparație cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

#### Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI cu implantarea unui stent

Sunt disponibile date clinice dintr-un studiu intervențional cu obiectivul principal de a evalua siguranța la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși unei PCI cu plasarea unui stent. Datele privind eficacitatea la această populație sunt limitate (vezi secțiunile 4.2 și 5.1). Nu sunt disponibile date pentru astfel de pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT).

#### Pacienți cu EP hemodinamic instabilă sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

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

#### Anestezie spinală/epidurală sau puncție

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu agenți antitrombotici pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă riscul de a dezvolta un hematom epidural sau spinal, care poate duce la paralizie pe termen lung sau permanentă. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau de utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi crescut și de puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau slăbiciune a picioarelor, disfuncție intestinală sau vezicală). Dacă se observă compromiterea neurologică, este necesară diagnosticarea și tratarea urgentă. Înainte de intervenția neuraxială, medicul trebuie să ia în considerare beneficiile potențiale în raport cu riscurile la pacienții anticoagulați sau la pacienții care urmează să fie anticoagulați pentru tromboprofilaxie. Nu există experiență clinică cu utilizarea a 15 mg rivaroxaban în aceste situații.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a rivaroxabanului și a anesteziei neuraxiale (epidurale/spinale) sau a puncției spinale, luați în considerare profilul farmacocinetic al rivaroxabanului. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se efectuează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al rivaroxabanului este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru a atinge un efect anticoagulant suficient de scăzut la fiecare pacient nu este cunoscut și trebuie evaluat în raport cu urgența unei proceduri de diagnostic.

Pentru îndepărtarea unui cateter epidural și pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, trebuie să treacă cel puțin 2x timpul de înjumătățire, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, după ultima administrare de rivaroxaban (vezi secțiunea 5.2). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de rivaroxaban.

În cazul unei puncții traumatiche, administrarea rivaroxabanului trebuie amânată cu 24 de ore. Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau îndepărtării cateterului neuraxial la copii în timpul tratamentului cu Svarya. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea rivaroxabanului și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

#### Recomandări privind dozarea înainte și după proceduri invazive și intervenții chirurgicale

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, Svarya 15 mg trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenție, dacă este posibil și pe baza judecății clinice a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare trebuie evaluat în raport cu urgența intervenției.

Svarya trebuie reluat cât mai curând posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, cu condiția ca situația clinică să permită acest lucru și să se fi stabilit o hemostază adecvată, conform determinării medicului curant (vezi pct. 5.2).

#### Populația vârstnică

Vârsta înaintată poate crește riscul hemoragic (vezi pct. 5.2).

#### Reacții dermatologice

Reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson/necroza epidermică toxică și sindromul DRESS, au fost raportate în timpul supravegherii post-comercializare în asociere cu utilizarea rivaroxabanului (vezi secțiunea 4.8). Pacienții par să prezinte cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului: în majoritatea cazurilor, reacția apare în primele săptămâni de tratament. Rivaroxabanul trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate severe (de exemplu, extinsă, intensă și/sau cu vezicule) sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate asociat cu leziuni ale mucoaselor.

#### Informații despre excipienți

Macrogolglicerol hidroxisteratului poate provoca tulburări gastrice și diaree.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per unitate de doză, adică este practic „fără sodiu”.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Amplarea interacțiunilor la populația pediatrică nu este cunoscută. Datele privind interacțiunile menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar avertismentele din secțiunea 4.4 trebuie luate în considerare pentru populația pediatrică.

##### Inhibitori ai CYP3A4 și P-gp

Administrarea concomitentă de rivaroxaban cu ketoconazol (400 mg o dată pe zi) sau ritonavir (600 mg de două ori pe zi) a condus la o creștere de 2,6 ori / 2,5 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și la o creștere de 1,7 ori / 1,6 ori a  $C_{max}$ , cu creșteri semnificative ale efectelor farmacodinamice, care pot duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, utilizarea Svarya nu este recomandată la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu antimicotice azolice, cum ar fi ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol sau inhibitori de protează HIV. Aceste substanțe active sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai P-gp (vezi secțiunea 4.4).

Se preconizează că substanțele active care inhibă puternic doar una dintre căile de eliminare a rivaroxabanului, fie CYP3A4, fie P-gp, vor crește concentrațiile plasmatice de rivaroxaban într-o măsură mai mică. Claritromicina (500 mg de două ori pe zi), de exemplu, considerată un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al P-gp, a determinat o creștere de 1,5 ori a AUC mediu a rivaroxabanului și o creștere de 1,4 ori a  $C_{(max)}$ . Interacțiunea cu claritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Eritromicina (500 mg de trei ori pe zi), care inhibă moderat CYP3A4 și P-gp, a condus la o creștere de 1,3 ori a AUC mediu și  $C_{max}$  rivaroxabanului. Interacțiunea cu eritromicina nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat.

La subiecții cu insuficiență renală ușoară, eritromicina (500 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 1,8 ori a AUC mediu și o creștere de 1,6 ori a  $C_{max}$  a rivaroxabanului, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală moderată, eritromicina a determinat o creștere de 2,0 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și o creștere de 1,6 ori a  $C_{(max)}$  în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Efectul eritromicinei este aditiv la cel al insuficienței renale (vezi secțiunea 4.4).

Fluconazolul (400 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,4 ori a AUC mediu al rivaroxabanului și o creștere de 1,3 ori a  $C_{max}$  mediu. Interacțiunea cu fluconazolul nu este probabil relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat. (Pentru pacienții cu insuficiență renală: vezi secțiunea 4.4).

Având în vedere datele clinice limitate disponibile cu privire la dronedarona, administrarea concomitentă cu rivaroxaban trebuie evitată.

##### Anticoagulante

După administrarea combinată de enoxaparină (doză unică de 40 mg) cu rivaroxaban (doză unică de 10 mg) s-a observat un efect aditiv asupra activității anti-factor Xa, fără efecte suplimentare asupra testelor de coagulare (PT, aPTT). Enoxaparina nu a afectat farmacocinetica rivaroxabanului.

Datorită riscului crescut de sângerare, trebuie luate măsuri de precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu orice alte anticoagulante (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).

#### AINS/inhibitori ai agregării plachetare

Nu s-a observat nicio prelungire clinică relevantă a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de rivaroxaban (15 mg) și 500 mg naproxen. Cu toate acestea, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat.

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

Clopidogrelul (doză de încărcare de 300 mg urmată de o doză de întreținere de 75 mg) nu a prezentat o interacțiune farmacocinetică cu rivaroxabanul (15 mg), dar s-a observat o creștere relevantă a timpului de sângerare la un subgrup de pacienți, care nu a fost corelată cu agregarea plachetară, P-selectina sau nivelurile receptorilor GPIIb/IIIa.

Trebuie să se acorde atenție în cazul pacienților tratați concomitent cu AINS (inclusiv acid acetilsalicilic) și inhibitori ai agregării plachetare, deoarece aceste medicamente cresc de obicei riscul de sângerare (vezi secțiunea 4.4).

#### SSRI/SNRI

Ca și în cazul altor anticoagulante, poate exista posibilitatea ca pacienții să prezinte un risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu SSRI sau SNRI, datorită efectului lor raportat asupra trombocitelor. Atunci când au fost utilizate concomitent în programul clinic Rivaroxaban, s-au observat rate numerice mai mari de sângerări majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic în toate grupurile de tratament.

#### Warfarina

La pacienții care au trecut de la warfarină (antagonist al vitaminei K, INR 2,0-3,0) la rivaroxaban (20 mg) sau de la rivaroxaban (20 mg) la warfarină (INR 2,0 până la 3,0) a crescut timpul de protrombină/INR (Neoplastin) mai mult decât în mod aditiv (pot fi observate valori INR individuale de până la 12), în timp ce efectele asupra aPTT, inhibarea activității factorului Xa și potențialul trombinei endogene au fost aditive.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale rivaroxabanului în timpul perioadei de conversie, se pot utiliza activitatea anti-factor Xa, PiCT și Heptest, deoarece aceste teste nu au fost afectate de warfarină. În a patra zi după ultima doză de warfarină, toate testele (inclusiv PT, aPTT, inhibarea activității factorului Xa și ETP) au reflectat numai efectul rivaroxabanului.

Dacă se dorește testarea efectelor farmacodinamice ale warfarinei în timpul perioadei de conversie, se poate utiliza măsurarea INR la C<sub>minim</sub> de rivaroxaban (24 de ore după administrarea anterioară de rivaroxaban), deoarece acest test este minim afectat de rivaroxaban în acest moment.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între warfarină și rivaroxaban.

#### Inductori CYP3A4

Administrarea concomitentă a rivaroxabanului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4, a dus la o scădere de aproximativ 50% a AUC mediu al rivaroxabanului, cu scăderi paralele ale efectelor sale farmacodinamice. Utilizarea concomitentă a rivaroxabanului cu alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate duce, de asemenea, la reducerea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban. Prin urmare, administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată, cu excepția cazului în care pacientul este supravegheat îndeaproape pentru semne și simptome de tromboză.

#### Alte terapii concomitente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative din punct de vedere clinic atunci când rivaroxabanul a fost administrat concomitent cu midazolam (substrat al CYP3A4), digoxină (substrat al P-gp), atorvastatină (substrat al CYP3A4 și P-gp) sau omeprazol (inhibitor al pompei de protoni). Rivaroxabanul nu inhibă și nu induce niciun izoform CYP major, cum ar fi CYP3A4.

#### Parametri de laborator

Parametrii de coagulare (de exemplu, PT, aPTT, HepTest) sunt afectați, așa cum era de așteptat, de modul de acțiune al rivaroxabanului (vezi secțiunea 5.1).

### **4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

#### Sarcina

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă (vezi secțiunea 5.3). Datorită potențialei toxicități reproductive, riscul intrinsec de sângerare și dovezilor că Svarya traversează placenta, Svarya este contraindicat în timpul sarcinii (vezi secțiunea 4.3).

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

#### Alăptarea

Siguranța și eficacitatea rivaroxabanului nu au fost stabilite la femeile care alăptează. Datele obținute în urma studiilor pe animale indică faptul că rivaroxabanul este secretat în lapte. Prin urmare, Svarya este contraindicat în timpul alăptării (vezi secțiunea 4.3). Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abstinența de la tratament.

#### Fertilitate

Nu s-au efectuat studii specifice cu rivaroxaban la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. Într-un studiu privind fertilitatea masculină și feminină la șobolani nu s-au observat efecte (vezi secțiunea 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje**

Svarya are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Au fost raportate reacții adverse precum sincopă (frecvență: puțin frecventă) și amețeli (frecvență: frecventă) (vezi secțiunea 4.8).

Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

### **4.8 Efecte nedorite**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța rivaroxabanului a fost evaluată în treisprezece studii pivot de fază III (vezi Tabelul 1).

În total, 69 608 pacienți adulți din nouăsprezece studii de fază III și 488 de pacienți pediatrici din două studii de fază II și două studii de fază III au fost expuși la rivaroxaban.

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

| Indicație                                                                                                                                            | Număr de pacienți* | Doza zilnică totală | Durata maximă a tratamentului |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului | 6.097              | 10 mg               | 39                            |

|                                                                                                                                                           |        |                                                                                                                                                                      |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Prevenirea TEV la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                                         | 3.997  | 10 mg                                                                                                                                                                | 39 zile |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței                                                            | 6.790  | Zilele 1-21: 30 mg Ziua 22 și următoarele: 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 în funcție de greutatea corporală pentru a obține o expunere similară cu cea observată la adulții tratați pentru TVP cu 20 mg Rivaroxaban o dată pe zi | 12 luni |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară                                        | 7.750  | 20 mg                                                                                                                                                                | 41 luni |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS                                                                                         | 10.225 | 5 mg sau 10 mg, administrate concomitent cu ASA sau ASA plus clopidogrel sau ticlopidină                                                                             | 31      |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD                                                                                          | 18.244 | 5 mg coadministrat cu ASA sau 10 mg singur                                                                                                                           | 47      |
|                                                                                                                                                           | 3.256  | 5 mg administrate concomitent cu ASA                                                                                                                                 | 42 luni |

\*Pacienți expuși la cel puțin o doză de rivaroxaban

\*\*Din studiul VOYAGER PAD

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu rivaroxaban au fost hemoragiile (vezi secțiunea 4.4. și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos) (Tabelul 2). Cele mai frecvente hemoragii raportate au fost epistaxisul (4,5 %) și hemoragia gastrointestinală (3,8 %).

**Tabelul 2: Ratele evenimentelor de sângerare\* și anemie la pacienții expuși la rivaroxaban în studiile de fază III finalizate la adulți și copii**

| Indicație                                                                                                                                                 | Orice sângerare          | Anemie                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Prevenirea tromboembolismului venos (TEV) la adulții supuși unei intervenții chirurgicale electivă de înlocuire a șoldului sau genunchiului               | 6,8% dintre pacienți     | 5,9% dintre pacienți      |
| Prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale                                                                                    | 12,6% dintre pacienți    | 2,1% dintre pacienți      |
| Tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței                                                                                                              | 23% dintre pacienți      | 1,6% dintre pacienți      |
| Tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP 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                                                              | 28 la 100 de ani-pacient | 2,5 la 100 de ani-pacient |

|                                                                   |                                     |                                        |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| atrială non-valvulară<br>fibrilație atrială                       |                                     |                                        |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un ACS | 22 la 100 de ani-pacient            | 1,4 la 100 de ani-pacient              |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD/PAD  | 6,7 la 100 de ani-pacient           | 0,15 la 100 de ani-pacient**           |
|                                                                   | 8,38 la 100 de ani-pacient<br>ani # | 0,74 la 100 de ani-pacient<br>ani*** # |

\* Pentru toate studiile privind rivaroxabanul, toate evenimentele hemoragice sunt colectate, raportate și evaluate.

\*\* În studiul COMPASS, incidența anemiei este scăzută, deoarece s-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse

\*\*\* S-a aplicat o abordare selectivă în colectarea evenimentelor adverse.

# Din studiul VOYAGER PAD

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în asociere cu rivaroxaban la pacienții adulți și copii sunt rezumate în Tabelul 3 de mai jos, în funcție de clasa de organe (în MedDRA) și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ )

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ )

foarte rare ( $< 1/10.000$ )

nu se cunoaște (nu poate fi estimat pe baza datelor disponibile)

**Tabelul 3: Toate reacțiile adverse raportate la pacienții adulți în studiile clinice de fază III sau prin utilizarea post-comercializare\* și în două studii de fază II și două studii de fază III la pacienții pediatrici**

| Frecvente                                                | Mai puțin frecvente                                                                      | Rare | Foarte rare                                    | Nu se cunoaște |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------|----------------|
| <b>Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic</b>      |                                                                                          |      |                                                |                |
| Anemie (inclusiv parametrii de laborator corespunzători) | Trombocitoză (inclusiv creșterea numărului de trombocite) <sup>A</sup> , trombocitopenie |      |                                                |                |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                 |                                                                                          |      |                                                |                |
|                                                          | Reacție alergică, dermatită alergică, angioedem și edem alergic                          |      | Reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic |                |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                   |                                                                                          |      |                                                |                |
| Amețeli, cefalee                                         | Hemoragie cerebrală și intracraniană, sincopă                                            |      |                                                |                |
| <b>Tulburări oculare</b>                                 |                                                                                          |      |                                                |                |
| Hemoragie oculară (inclusiv hemoragie conjunctivală)     |                                                                                          |      |                                                |                |

|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Tulburări cardiace</b>                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
|                                                                                                                                                                                                     | Tahicardie                                                                                                                        |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Hipotensiune, hematom                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Epistaxis, hemoptizie                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          | Pneumonie eozinofilică                                                 |                                                   |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Sângerare gingivală, hemoragie gastrointestinală (inclusiv hemoragie rectală), dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie, greață, constipație <sup>A</sup> , diaree, vărsături <sup>A</sup> | Gură uscată                                                                                                                       |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Creșterea transaminazelor                                                                                                                                                                           | Insuficiență hepatică, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline e din sânge <sup>A</sup> , creșterea GGT <sup>A</sup> | Icter, creșterea bilirubinei conjugate (ă sau nu cu creșterea concomitentă a ALT), colestază, hepatită (inclusiv leziuni hepatocelulare) |                                                                        |                                                   |
| <b>Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Prurit (inclusiv cazuri rare de prurit generalizat), erupții cutanate, echimoze, hemoragii cutanate și subcutanate                                                                                  | Urticarie                                                                                                                         |                                                                                                                                          | Sindromul Stevens-Johnson/Necroliza epidermică toxică, sindromul DRESS |                                                   |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |
| Durere la nivelul extremităților <sup>A</sup>                                                                                                                                                       | Hemoragie articulară                                                                                                              | Hemoragie musculară                                                                                                                      |                                                                        | Sindromul de compartiment secundar unei hemoragii |
| <b>Tulburări renale și urinare</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                                                        |                                                   |

|                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemoragie la nivelul tractului urogenital (inclusiv hematurie și menoragie <sup>B</sup> ), insuficiență renală (inclusiv creșterea creatininei, creșterea ureei sanguine) |                                                                                               |                                      |  | Insuficiență renală/insuficiență renală acută secundară unei hemoragii suficiente pentru a provoca hipoperfuzie, Nefropatie asociată cu anticoagulante |
| <b>Tulburări generale și reacții la locul administrării</b>                                                                                                               |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                        |
| Febră <sup>A</sup> , edem periferic, scăderea forței și energiei generale (inclusiv oboseală și astenie)                                                                  | Stare de rău (inclusiv stare de indispoziție)                                                 | Edem localizat <sup>A</sup>          |  |                                                                                                                                                        |
| <b>Investigații</b>                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                           | Creșterea LDH <sup>A</sup> , creșterea lipazei <sup>A</sup> , creșterea amilazei <sup>A</sup> |                                      |  |                                                                                                                                                        |
| <b>Leziuni, otrăviri și complicații procedurale</b>                                                                                                                       |                                                                                               |                                      |  |                                                                                                                                                        |
| Hemoragie postprocedurală (inclusiv anemie postoperatorie și hemoragie la nivelul plăgii), contuzie, secreție la nivelul plăgii <sup>A</sup>                              |                                                                                               | Pseudoanevrism vascular <sup>C</sup> |  |                                                                                                                                                        |

A: observat în prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului

B: observat în tratamentul TVP, EP și prevenirea recurenței, foarte frecventă la femeile cu vârsta sub 55 de ani

C: observată ca fiind neobișnuită în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții după un SCA (după intervenția coronariană percutanată)

\*O abordare selectivă prestabilită pentru colectarea evenimentelor adverse a fost aplicată în studii selectate de fază III. Incidența reacțiilor adverse nu a crescut și nu a fost identificată nicio reacție adversă nouă la medicament după analiza acestor studii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datorită modului de acțiune farmacologic, utilizarea Svariya poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare ocultă sau evidentă din orice țesut sau organ, care poate duce la anemie posthemoragică. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv deznodământul fatal) vor varia în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerării și/sau anemiei (vezi secțiunea 4.9 „Managementul sângerării”). În studiile clinice, sângerările mucoaselor (adică epistaxis, gingivale, gastrointestinale, genito-urinare, inclusiv sângerări vaginale anormale sau menstruale crescute) și anemia au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului pe termen lung cu rivaroxaban, comparativ cu tratamentul cu VKA. Astfel, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea de laborator a hemoglobinei/hematocritului ar putea fi utilă pentru detectarea sângerărilor oculte și cuantificarea relevanței clinice a sângerărilor evidente, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerări poate fi crescut la anumite grupuri de pacienți, de exemplu la pacienții cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau care urmează un tratament

concomitent care afectează hemostaza (vezi secțiunea 4.4 „Risc hemoragic”). Sângerările menstruale pot fi intensificate și/sau prelungite.

Complicațiile hemoragice se pot manifesta prin slăbiciune, paloare, amețeli, cefalee sau umflături inexplicabile, dispnee și șoc inexplicabil. În unele cazuri, ca urmare a anemiei, au fost observate simptome de ischemie cardiacă, cum ar fi dureri toracice sau angină pectorală.

Au fost raportate complicații cunoscute secundare hemoragiei severe, cum ar fi sindromul de compartiment și insuficiența renală datorată hipoperfuziei sau nefropatia asociată cu anticoagulante, pentru rivaroxaban. Prin urmare, posibilitatea hemoragiei trebuie luată în considerare la evaluarea stării oricărui pacient anticoagulat.

#### Populația pediatrică

##### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele de siguranță din două studii de fază II și un studiu de fază III, deschise, controlate activ, la pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani. Rezultatele privind siguranța au fost, în general, similare între rivaroxaban și comparator în diferite grupe de vârstă pediatrică. În ansamblu, profilul de siguranță la cei 412 copii și adolescenți tratați cu rivaroxaban a fost similar cu cel observat la populația adultă și consistent în toate subgrupurile de vârstă, deși evaluarea este limitată de numărul redus de pacienți.

La pacienții pediatrici, cefaleea (foarte frecventă, 16,7 %), febra (foarte frecventă, 11,7 %), epistaxisul (foarte frecvent, 11,2 %), vărsăturile (foarte frecvente, 10,7 %), tahicardie (frecventă, 1,5%), creșterea bilirubinei (frecventă, 1,5%) și creșterea bilirubinei conjugate (mai puțin frecventă, 0,7%) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții. În concordanță cu populația adultă, menoragia a fost observată la 6,6% (frecvent) dintre adolescentele după menarhă. Trombocitopenia observată în experiența post-comercializare la populația adultă a fost frecventă (4,6%) în studiile clinice pediatrice. Reacțiile adverse la medicament la pacienții pediatrici au fost în principal de severitate ușoară până la moderată.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare menționat în apendicele V.

## **4.9 Supradozaj**

La adulți, au fost raportate cazuri rare de supradozaj de până la 1.960 mg. În caz de supradozaj, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru complicații hemoragice sau alte reacții adverse (vezi secțiunea „Managementul hemoragiei”). Datele disponibile pentru copii sunt limitate. Datorită absorbției limitate, se așteaptă un efect plafon fără creșterea expunerii plasmatice medii la doze supratherapeutice de 50 mg rivaroxaban sau mai mari la adulți, însă nu sunt disponibile date privind dozele supratherapeutice la copii.

Un agent specific de inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului este disponibil pentru adulți, dar nu este stabilit la copii (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului andexanet alfa).

Se poate lua în considerare utilizarea cărbunelui activ pentru a reduce absorbția în caz de supradozaj cu rivaroxaban.

#### Managementul sângerării

În cazul apariției unei complicații hemoragice la un pacient care primește rivaroxaban, următoarea administrare de rivaroxaban trebuie amânată sau tratamentul trebuie întrerupt, după caz. Rivaroxaban are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 până la 13 ore la adulți. Timpul de înjumătățire la copii, estimat folosind abordări de modelare farmacocinetică populațională (popPK), este mai scurt (vezi secțiunea 5.2). Tratamentul trebuie individualizat în funcție de gravitatea și localizarea hemoragiei. Se poate utiliza un tratament simptomatic adecvat, după cum este necesar, cum ar fi compresia mecanică

(de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostaza chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, înlocuirea fluidelor și suport hemodinamic, produse din sânge (concentrat de eritrocite sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

Dacă sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile de mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent specific de inversare a inhibitorului factorului Xa (andexanet alfa), care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului, sau a unui agent procoagulant specific, cum ar fi concentratul de complex protrombic (PCC), concentratul de complex protrombic activat (APCC) sau factorul VIIa recombinant (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există o experiență clinică foarte limitată cu privire la utilizarea acestor medicamente la adulți și copii care primesc rivaroxaban. Recomandarea se bazează, de asemenea, pe date non-clinice limitate. Se va lua în considerare redosarea factorului VIIa recombinant și se va titra în funcție de ameliorarea sângerării. În funcție de disponibilitatea locală, în cazul sângerărilor majore se va lua în considerare consultarea unui expert în coagulare (vezi secțiunea 5.1).

Nu se preconizează ca sulfatul de protamină și vitamina K să afecteze activitatea anticoagulantă a rivaroxabanului. Există o experiență limitată cu acidul tranexamic și nu există experiență cu acidul aminocaproic și aprotinină la adulții care primesc rivaroxaban. Nu există experiență privind utilizarea acestor agenți la copiii care primesc rivaroxaban. Nu există nici o justificare științifică pentru beneficiile utilizării desmopresinei hemostatice sistemice la persoanele care primesc rivaroxaban și nici experiență în acest sens. Datorită legării ridicate de proteinele plasmatică, nu se preconizează ca rivaroxabanul să fie dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Clasa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa, cod ATC: B01AF01

#### Mecanism de acțiune

Rivaroxabanul este un inhibitor direct al factorului Xa, foarte selectiv, cu biodisponibilitate orală.

#### Inhibarea

factorului Xa întrerupe calea intrinsecă și extrinsecă a cascadei de coagulare a sângelui, inhibând atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Rivaroxabanul nu inhibă trombina (factorul II activat) și nu s-au demonstrat efecte asupra trombocitelor.

#### Efecte farmacodinamice

La om s-a observat o inhibare dependentă de doză a activității factorului Xa. Timpul de protrombină (PT) este influențat de rivaroxaban în mod dependent de doză, cu o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatică (valoarea r este egală cu 0,98) dacă se utilizează Neoplastin pentru test. Alți reactivi ar da rezultate diferite. Citirea PT se face în secunde, deoarece INR este calibrat și validat numai pentru cumarine și nu poate fi utilizat pentru niciun alt anticoagulant.

La pacienții care primesc rivaroxaban pentru tratamentul TVP și EP și pentru prevenirea recurenței, percentilele 5/95 pentru PT (Neoplastin) la 2-4 ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) pentru 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi au variat între 17 și 32 s, iar pentru 20 mg rivaroxaban o dată pe zi între 15 și 30 s. La valoarea minimă (8-16 ore după administrarea comprimatului), percentilele 5/95 pentru 15 mg de două ori pe zi au variat între 14 și 24 de secunde, iar pentru 20 mg o dată pe zi (18-30 ore după administrarea comprimatului) între 13 și 20 de secunde.

La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care au primit rivaroxaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, percentilele 5/95 pentru PT (Neoplastin) la 1-4

ore după administrarea comprimatului (adică la momentul efectului maxim) la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi au variat între 14 și 40 de secunde, iar la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi, între 10 și 50 de secunde. La valoarea minimă (16 - 36 ore după administrarea comprimatului), percentilele 5/95 la pacienții tratați cu 20 mg o dată pe zi au variat între 12 și 26 secunde, iar la pacienții cu insuficiență renală moderată tratați cu 15 mg o dată pe zi, între 12 și 26 secunde.

Într-un studiu de farmacologie clinică privind inversarea farmacodinamicii rivaroxabanului la subiecți adulți sănătoși (n = 22), au fost evaluate efectele unor doze unice (50 UI/kg) din două tipuri diferite de PCC, un PCC cu 3 factori (factorii II, IX și X) și un PCC cu 4 factori (factorii II, VII, IX și X). PCC cu 3 factori a redus valorile medii ale timpului de tromboplastină neoplastină cu aproximativ 1,0 secundă în 30 de minute, comparativ cu reducerile de aproximativ 3,5 secunde observate cu PCC cu 4 factori. În schimb, PCC cu 3 factori a avut un efect global mai mare și mai rapid asupra inversării modificărilor în generarea endogenă de trombină decât PCC cu 4 factori (vezi secțiunea 4.9).

Timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) și HepTest sunt, de asemenea, prelungite în funcție de doză; cu toate acestea, nu sunt recomandate pentru evaluarea efectului farmacodinamic al rivaroxabanului. Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în rutina clinică.

Cu toate acestea, dacă este indicat din punct de vedere clinic, nivelurile de rivaroxaban pot fi măsurate prin teste cantitative calibrate anti-factor Xa (vezi secțiunea 5.2).

#### Populația pediatrică

PT (reactiv neoplastin), aPTT și testul anti-Xa (cu un test cantitativ calibrat) prezintă o corelație strânsă cu concentrațiile plasmatice la copii. Corelația dintre anti-Xa și concentrațiile plasmatice este liniară, cu o pantă apropiată de 1. Pot apărea discrepanțe individuale cu valori anti-Xa mai mari sau mai mici în comparație cu concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Nu este necesară monitorizarea 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 cantitative calibrate anti-factor Xa în mcg/L (vezi tabelul 13 din secțiunea 5.2 pentru intervalele concentrațiilor plasmatice observate de rivaroxaban la copii). Limita inferioară a cuantificărilor trebuie luată în considerare atunci când testul anti-Xa este utilizat pentru cuantificarea concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban la copii. Nu a fost stabilit niciun prag pentru evenimente de eficacitate sau siguranță.

#### Eficacitate clinică și siguranță

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

Programul clinic privind rivaroxabanul a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

În studiul pivotal dublu-orb ROCKET AF, 14.264 de pacienți au fost repartizați fie să primească rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min), fie warfarină titrată până la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic între 2,0 și 3,0). Durata medie a tratamentului a fost de 19 luni, iar durata totală a tratamentului a fost de până la 41 de luni. 34,9% dintre pacienți au fost tratați cu acid acetilsalicilic și 11,4% au fost tratați cu antiaritmice de clasa III, inclusiv amiodaronă.

Rivaroxabanul nu a fost inferior warfarinei în ceea ce privește criteriul de evaluare compozit primar al accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice non-SNC. În populația per protocol tratată, accidentul vascular cerebral sau embolia sistemică au apărut la 188 de pacienți tratați cu rivaroxaban (1,71% pe an) și la 241 de pacienți tratați cu warfarină (2,16% pe an) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 pentru non-inferioritate). Dintre toți pacienții randomizați analizați conform ITT, evenimente primare au apărut la 269 dintre cei tratați cu rivaroxaban (2,12% pe an) și la 306 dintre cei

tratați cu warfarină (2,42% pe an) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P<0,001 pentru non-inferioritate; P=0,117 pentru superioritate). Rezultatele pentru criteriile de evaluare secundare, testate în ordine ierarhică în analiza ITT, sunt prezentate în Tabelul 4.

În rândul pacienților din grupul tratat cu warfarină, valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic (2,0-3,0) în medie 55% din timp (mediană, 58%; interval intercuartil, 43-71). Efectul rivaroxabanului nu a diferit în funcție de nivelul TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în cuartilele de dimensiuni egale (P = 0,74 pentru interacțiune). În cadrul celui mai înalt cuartil în funcție de centru, raportul de risc (HR) cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,74 (IC 95%, 0,49 - 1,12). Ratele de incidență pentru principalul rezultat de siguranță (evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din faza III ROCKET AF**

| Populația studiată                                                                         | Analize ITT ale eficacității la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară                                                   |                                                                                                             |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Doza de tratament                                                                          | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pt-an) | Warfarin titrată la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic 2,0-3,0) Rata evenimentelor (100 pacienți-ani) | HR (IC 95%)<br>Valoare p, test de superioritate |
| Accident vascular cerebral și embolie sistemică non-SNC                                    | 269 (2,12)                                                                                                                      | 306 (2,42)                                                                                                  | 0,88 (0,74 - 1,03)<br>0                         |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC și deces vascular                    | 572 (4,51)                                                                                                                      | 609 (4,81)                                                                                                  | 0,94 (0,84 - 1,05)<br>0,265                     |
| Accident vascular cerebral, embolie sistemică non-SNC, deces vascular și infarct miocardic | 659 (5,24)                                                                                                                      | 709 (5,65)                                                                                                  | 0,93 (0,83 - 1,03)<br>0                         |
| Accident vascular cerebral                                                                 | 253 (1,99)                                                                                                                      | 281 (2,22)                                                                                                  | 0,90 (0,76 - 1,07)<br>0,221                     |
| Embolie sistemică non-SNC                                                                  | 20 (0,16)                                                                                                                       | 27 (0,21)                                                                                                   | 0,74 (0,42 - 1,32)<br>0,308                     |
| Infarct miocardic                                                                          | 130 (1,02)                                                                                                                      | 142 (1,11)                                                                                                  | 0,91 (0,72 - 1,16)<br>0,464                     |

**Tabelul 5: Rezultate privind siguranța din faza III ROCKET AF**

| Populația studiată                                                              | Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară <sup>a)</sup>                                                                     |                                                                                                                       |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Doza de tratament                                                               | Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi (15 mg o dată pe zi în pacienți cu insuficiență renală moderată) Rata evenimentelor (100 pt-an) | Warfarina titrată la un INR țintă de 2,5 (interval terapeutic între 2,0 și 3,0) Rata evenimentelor (100 pacienți-ani) | HR (95% CI)<br>Valoare p |
| Evenimente hemoragice majore și non-majore relevante din punct de vedere clinic | 1.475 (14,91)                                                                                                                  | 1.449 (14,52)                                                                                                         | 1,03 (0,96 - 1,11) 0,442 |

|                                                                                     |               |               |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| Evenimente hemoragice majore                                                        | 395 (3,60)    | 386 (3,45)    | 1,04 (0,90 - 1,20) 0,576 |
| Deces din cauza hemoragiei*                                                         | 27 (0,24)     | 55 (0,48)     | 0,50 (0,31 - 0,79) 0,003 |
| Hemoragie la organe vitale*                                                         | 91 (0,82)     | 133 (1,18)    | 0,69 (0,53 - 0,91) 0,007 |
| Hemoragie intracraniană*                                                            | 55 (0,49)     | 84 (0,74)     | 0,67 (0,47 - 0,93) 0,019 |
| Scăderea hemoglobinei*                                                              | 305 (2,77)    | 254 (2,26)    | 1,22 (1,03 - 1,44) 0,019 |
| Transfuzie de 2 sau mai multe unități de concentrat eritrocitar sau sânge integral* | 183 (1,65)    | 149 (1,32)    | 1,25 (1,01 - 1,55) 0,044 |
| Evenimente hemoragice non-majore relevante din punct de vedere clinic               | 1.185 (11,80) | 1.151 (11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13) 0,345 |
| Mortalitate din toate cauzele                                                       | 208 (1,87)    | 250 (2,21)    | 0,85 (0,70 - 1,02) 0,073 |

a) Populație de siguranță, sub tratament

\* Semnificativ din punct de vedere nominal

În plus față de studiul de fază III ROCKET AF, a fost realizat un studiu prospectiv, cu un singur braț, post-autorizare, neintervențional, deschis (XANTUS), cu evaluare centralizată a rezultatelor, incluzând evenimente tromboembolice și hemoragii majore. 6704 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară au fost înrolați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice non-centrale (SNC) în practica clinică. Scorul mediu CHADS<sub>2</sub> a fost de 1,9, iar scorul HAS-BLED a fost de 1,9 și 2,0 în XANTUS, comparativ cu un scor mediu CHADS<sub>2</sub> și HAS-BLED de 3,5 și 2,8 în ROCKET AF, respectiv. Hemoragii majore au apărut la 2,1 la 100 de ani-pacient. Hemoragii fatale au fost raportate la 0,2 la 100 de ani-pacient, iar hemoragii intracraniene la 0,4 la 100 de ani-pacient. Accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC au fost înregistrate la 0,8 la 100 de ani-pacient. Aceste observații din practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, neintervențional, la peste 162.000 de pacienți din patru țări, rivaroxabanul a fost prescris pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Rata evenimentelor pentru accident vascular cerebral ischemic a fost de 0,70 (IC 95 % 0,44 - 1,13) la 100 de ani-pacient. Sânșerările care au necesitat spitalizare au avut o frecvență de 0,43 (IC 95% 0,31 - 0,59) la 100 de pacienți-ani pentru sânșerările intracraniene, 1,04 (IC 95% 0,65 - 1,66) pentru sânșerările gastrointestinale, 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,53) pentru hemoragii urogenitale și 0,40 (IC 95% 0,25 - 0,65) pentru alte hemoragii.

#### *Pacienții supuși cardioversiei*

Un studiu prospectiv, randomizat, deschis, multicentric, exploratoriu, cu evaluare orb a criteriilor finale (X-VERT) a fost realizat pe 1504 pacienți (naivi și pretratați cu anticoagulate orale) cu fibrilație atrială non-valvulară programați pentru cardioversie, pentru a compara rivaroxabanul cu VKA ajustat în funcție de doză (randomizat 2:1), în scopul prevenirii evenimentelor cardiovasculare. Au fost utilizate strategii de cardioversie ghidată prin TEE (1-5 zile de tratament prealabil) sau convențională (cel puțin trei săptămâni de tratament prealabil). Rezultatul principal al eficacității (toate accidentele vasculare cerebrale, atacurile ischemice tranzitorii, emboliile sistemice non-SNC, infarctul miocardic (IM) și decesul cardiovascular) a apărut la 5 (0,5%) pacienți din grupul rivaroxaban (n = 978) și la 5 (1,0%) pacienți din grupul VKA (n = 492; RR 0,50; IC 95% 0,15-1,73; populație ITT modificată). Principalul rezultat privind siguranța (hemoragie majoră) a apărut la 6 (0,6%) și 4 (0,8%) pacienți din grupul tratat cu rivaroxaban (n = 988) și, respectiv, din grupul tratat cu VKA (n = 499) (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; populație de siguranță). Acest studiu exploratoriu a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile tratate cu rivaroxaban și VKA în contextul cardioversiei.

#### *Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care sunt supuși PCI cu implantarea unui stent*

Un studiu randomizat, deschis, multicentric (PIONEER AF-PCI) a fost realizat pe 2.124 de pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care au fost supuși unei PCI cu plasarea unui stent pentru boală aterosclerotică primară, pentru a compara siguranța a două regimuri de rivaroxaban și a unui regim de VKA. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în proporție de 1:1:1 pentru un tratament global de 12 luni. Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT au fost excluși.

Grupul 1 a primit rivaroxaban 15 mg o dată pe zi (10 mg o dată pe zi la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min) plus inhibitor P2Y<sub>12</sub>. Grupul 2 a primit rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi plus DAPT (terapie antiplachetară dublă, adică clopidogrel 75 mg [sau inhibitor P2Y<sub>12</sub> alternativ] plus acid acetilsalicilic [ASA] cu doză mică) timp de 1, 6 sau 12 luni, urmat de rivaroxaban 15 mg (sau 10 mg pentru subiecții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min) o dată pe zi plus ASA în doză mică. Grupul 3 a primit VKA ajustat în funcție de doză plus DAPT timp de 1, 6 sau 12 luni, urmat de VKA ajustat în funcție de doză plus ASA în doză mică.

Criteriul principal de siguranță, evenimente hemoragice semnificative din punct de vedere clinic, a apărut la 109 (15,7%), 117 (16,6%) și 167 (24,0%) subiecți din grupul 1, grupul 2 și grupul 3, respectiv (HR 0,59; IC 95%

0,47-0,76;  $p < 0,001$  și HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80;  $p < 0,001$ , respectiv). Criteriul secundar de evaluare (combinație de evenimente cardiovasculare: deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral) a apărut la 41 (5,9%), 36 (5,1%) și 36 (5,2%) subiecți din grupul 1, grupul 2 și grupul 3, respectiv. Fiecare dintre regimurile cu rivaroxaban a prezentat o reducere semnificativă a evenimentelor hemoragice semnificative din punct de vedere clinic, comparativ cu regimul VKA, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care au fost supuși unei PCI cu implantarea unui stent. Obiectivul principal al studiului PIONEER AF-PCI a fost evaluarea siguranței. Datele privind eficacitatea (inclusiv evenimentele tromboembolice) în această populație sunt limitate.

#### Tratamentul TVP, EP și prevenirea TVP și EP recurente

Programul clinic rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxabanului în tratamentul inițial și continuu al TVP și EP acute și în prevenirea recurenței.

Peste 12.800 de pacienți au fost studiați în patru studii clinice randomizate controlate de fază III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension și Einstein Choice) și, în plus, a fost efectuată o analiză combinată predefinită a studiilor Einstein DVT și Einstein PE. Durata totală combinată a tratamentului în toate studiile a fost de până la 21 de luni.

În studiul Einstein DVT, 3.449 de pacienți cu TVP acută au fost studiați pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și EP (pacienții care prezentau EP simptomatică au fost excluși din acest studiu). Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acut, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi. Aceasta a fost urmată de 20 mg Rivaroxaban o dată pe zi.

În studiul Einstein PE, 4.832 de pacienți cu EP acută au fost studiați pentru tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de judecata clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acută, s-au administrat 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi, timp de trei săptămâni. Aceasta a fost urmată de 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât în studiul Einstein DVT, cât și în studiul Einstein PE, regimul de tratament comparator a constatat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un tratament cu antagoniști ai vitaminei K până când PT/INR a ajuns în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză ajustată de antagoniști ai vitaminei K pentru a menține valorile PT/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul Einstein Extension, 1.197 de pacienți cu TVP sau EP au fost studiați pentru prevenirea TVP și EP recurente. Durata tratamentului a fost de încă 6 sau 12 luni la pacienții care au finalizat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de judecata clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Einstein DVT, PE și Extension au utilizat aceleași rezultate primare și secundare predefinite privind eficacitatea. Rezultatul primar privind eficacitatea a fost TEV recurentă simptomatică, definită ca fiind combinația dintre TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Rezultatul secundar privind eficacitatea a fost definit ca fiind combinația dintre TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din toate cauzele.

În studiul Einstein Choice, 3.396 de pacienți cu TVP și/sau EP simptomatice confirmate, care au urmat un tratament anticoagulant timp de 6-12 luni, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a TVP sau EP recurente simptomatice nefatale. Pacienții cu indicație pentru continuarea tratamentului anticoagulant cu doze terapeutice de e a au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data randomizării individuale (medie: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg acid acetilsalicilic o dată pe zi. Rezultatul principal al eficacității a fost TEV recurentă simptomatică, definită ca o combinație de TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul Einstein DVT (vezi Tabelul 6), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru criteriul principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (test de non-inferioritate); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (test de superioritate)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), valoare nominală  $p=0,027$ ) în favoarea rivaroxabanului. Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic în medie 60,3% din timp pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în terțile de dimensiuni egale și incidența TEV recurentă ( $P=0,932$  pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic), precum și pentru rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III Einstein DVT**

| Populația studiată                                                   | 3.449 de pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                                         | Rivaroxaban <sup>a)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.731          | Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 sau 12 luni<br>N=1.718 |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 36 (2,1%)                                                         | 51 (3,0%)                                                    |
| EP recurentă simptomatică                                            | 20 (1,2%)                                                         | 18 (1,0%)                                                    |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 14 (0,8%)                                                         | 28 (1,6%)                                                    |
| EP și TVP simptomatice                                               | 1 (0,1%)                                                          | 0                                                            |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 4 (0,2%)                                                          | 6 (0,3%)                                                     |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 139 (8,1%)                                                        | 138                                                          |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 14 (0,8%)                                                         | 20 (1,2%)                                                    |

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul Einstein PE (vezi Tabelul 7), rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior față de enoxaparină/VKA pentru rezultatul primar al eficacității ( $p=0,0026$  (test de non-inferioritate); HR:

1,123 (0,749 - 1,684)). Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat cu un HR de 0,849 (IC 95%: 0,633 - 1,139), valoarea nominală p = 0,275). Valorile INR s-au situat în intervalul terapeutic în medie 63% din timp pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în grupurile cu durata prevăzută a tratamentului de 3, 6 și 12 luni, respectiv. În grupul enoxaparină/VKA, nu a existat o relație clară între nivelul mediu al TTR (timpul în intervalul țintă INR de 2,0 - 3,0) al centrului în terțile de dimensiuni egale și incidența TEV recurentă (p=0,082 pentru interacțiune). În cadrul terțilei superioare în funcție de centru, HR cu rivaroxaban față de warfarină a fost de 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) au fost ușor mai mici în grupul tratat cu rivaroxaban (10,3% (249/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (11,4% (274/2405)). Incidența rezultatului secundar privind siguranța (evenimente hemoragice majore) a fost mai mică în grupul tratat cu rivaroxaban (1,1% (26/2412)) decât în grupul tratat cu enoxaparină/VKA (2,2% (52/2405)), cu un HR de 0,493 (IC 95%: 0,308 - 0,789).

**Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din faza III Einstein PE**

| <b>Populația studiată</b>                                            | <b>4.832 de pacienți cu EP simptomatică acută</b>                 |                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Doza și durata tratamentului</b>                                  | <b>Rivaroxaban <sup>a)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni<br/>N=2.419</b> | <b>Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni<br/>N=2.413</b> |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 50 (2,1%)                                                         | 44 (1,8%)                                                             |
| EP recurentă simptomatică                                            | 23 (1,0%)                                                         | 20 (0,8%)                                                             |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 18 (0,7%)                                                         | 17 (0,7%)                                                             |
| EP simptomatică și TVP                                               | 0                                                                 | 2 (<0,1%)                                                             |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 11 (0,5%)                                                         | 7 (0,3%)                                                              |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 249 (10,3%)                                                       | 274 (11,4%)                                                           |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 26 (1,1%)                                                         | 52 (2,2%)                                                             |

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

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

\*p < 0,0026 (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost efectuată o analiză combinată prestabilită a rezultatelor studiilor Einstein DVT și PE (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din analiza combinată a studiilor de fază III Einstein DVT și Einstein PE**

| <b>Populația studiată</b>                                            | <b>8.281 de pacienți cu TVP sau EP simptomatică acută</b>     |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Doza și durata tratamentului</b>                                  | <b>Rivaroxaban <sup>a)</sup><br/>3, 6 sau 12 luni N=4.150</b> | <b>Enoxaparină/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N=4.131</b> |
| TEV recurentă simptomatică*                                          | 86 (2,1%)                                                     | 95 (2,3%)                                                     |
| EP recurentă simptomatică                                            | 43 (1,0%)                                                     | 38 (0,9%)                                                     |
| TVP recurentă simptomatică                                           | 32 (0,8%)                                                     | 45 (1,1%)                                                     |
| PE simptomatică și TVP                                               | 1 (<0,1%)                                                     | 2 (<0,1%)                                                     |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă              | 15 (0,4%)                                                     | 13 (0,3%)                                                     |
| Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic | 388 (9,4%)                                                    | 412 (10,0%)                                                   |
| Evenimente hemoragice majore                                         | 40 (1,0%)                                                     | 72 (1,7%)                                                     |

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

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile, suprapusă cu și urmată de VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate față de un HR prestabilit de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prestabilit (rezultatul primar al eficacității plus evenimente hemoragice majore) al analizei combinate a fost raportat cu un HR de 0,771 (95% CI: 0,614 - 0,967), valoarea nominală  $p = 0,0244$ .

În studiul Einstein Extension (vezi Tabelul 9), rivaroxabanul a fost superior placebo în ceea ce privește rezultatele primare și secundare de eficacitate. Pentru rezultatul primar de siguranță (evenimente hemoragice majore), a existat o rată de incidență numeric mai mare, nesemnificativă, pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo. Rezultatul secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante din punct de vedere clinic) a arătat rate mai mari pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo.

**Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Extension**

| Populația studiată                                           | 1.197 de pacienți au continuat tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Doza și durata tratamentului                                 | Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni<br>N=602                                           | Placebo<br>6 sau 12 luni N=594 |
| TEV recurentă simptomatică*                                  | 8 (1,3%)                                                                                   | 42 (7,1%)                      |
| EP recurentă simptomatică                                    | 2 (0,3%)                                                                                   | 13 (2,2%)                      |
| TVP recurentă simptomatică                                   | 5 (0,8%)                                                                                   | 31 (5,2%)                      |
| EP fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă      | 1 (0,2%)                                                                                   | 1 (0,2%)                       |
| Evenimente hemoragice majore                                 | 4 (0,7%)                                                                                   | 0 (0,0)                        |
| Non-majore relevante din punct de vedere clinic<br>Sângerare | 32 (5,4%)                                                                                  | 7 (1,2%)                       |

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

\* $p < 0,0001$  (superioritate), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

În studiul Einstein Choice (vezi Tabelul 10), rivaroxabanul 20 mg și 10 mg au fost ambele superioare acidului acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește rezultatul principal al eficacității. Rezultatul principal al siguranței (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi, comparativ cu acidul acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea și siguranța din studiul de fază III Einstein Choice**

| Populația studiată                                                                                 | 3.396 de pacienți au continuat prevenirea tromboembolismului venos recurent |                                           |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Doza 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 interquartil]                                               | 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 fatală/deces în cazul în care EP nu poate fi exclusă                                            | 2 (0,2%)                                                                    | 0 (0,0%)                                  | 2 (0,2%)                           |
| TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC sistemică | 19 (1,7%)                                                                   | 18 (1,6%)                                 | 56 (5,0%)                          |

|                                                                        |                        |                         |           |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| Evenimente hemoragice majore                                           | 6 (0,5%)               | 5 (0,4%)                | 3 (0,3%)  |
| Hemoragii non-majore relevante din punct de vedere clinic              | 30 (2,7)               | 2                       | 20 (1,8)  |
| TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net) | 23 (2,1%) <sup>+</sup> | 17 (1,5%) <sup>++</sup> | 53 (4,7%) |

\*p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+Rivaroxaban 20 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg od vs ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominal)

În plus față de programul EINSTEIN de fază III, a fost realizat un studiu prospectiv, neintervențional, deschis, de cohortă (XALIA), cu evaluare centralizată a rezultatelor, incluzând TEV recurentă, hemoragie majoră și deces d . Au fost înrolați 5.142 de pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxabanului în comparație cu terapia anticoagulantă standard în practica clinică.

Ratele de hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și, respectiv, 0,5%. Au existat diferențe în caracteristicile inițiale ale pacienților, inclusiv vârsta, cancerul și insuficiența renală. S-a utilizat o analiză stratificată a scorului de propensiune prestabilit pentru a ajusta diferențele inițiale măsurate, dar, în ciuda acestui fapt, factorii de confuzie reziduali pot influența rezultatele. HR ajustate comparând rivaroxabanul și tratamentul standard pentru hemoragii majore, TEV recurentă și mortalitate din toate cauzele au fost de 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) și, respectiv, 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07).

Aceste rezultate în practica clinică sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru această indicație.

Într-un studiu post-autorizare, neintervențional, efectuat pe mai mult de 40.000 de pacienți fără antecedente de cancer din patru țări, rivaroxabanul a fost prescris pentru tratamentul sau prevenirea TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 de pacienți-ani pentru evenimente VTE/tromboembolice simptomatice/clinic evidente care au dus la spitalizare au variat de la 0,64 (IC 95% 0,40 - 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (IC 95% 2,11 - 2,51) în Germania. Sângerările care au dus la spitalizare au avut o frecvență de 0,31 (IC 95% 0,23 - 0,42) la 100 de pacienți-ani pentru sângerările intracraniene, 0,89 (IC 95% 0,67 - 1,17) pentru hemoragii gastrointestinale, 0,44 (IC 95% 0,26 - 0,74) pentru hemoragii urogenitale și 0,41 (IC 95% 0,31 - 0,54) pentru alte hemoragii.

### Populația pediatrică

#### Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la pacienții pediatrici

Un total de 727 de copii cu TEV acută confirmată, dintre care 528 au primit rivaroxaban, au fost studiați în 6 studii pediatrice multicentrice, deschise. Dozarea ajustată în funcție de greutatea corporală la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani a dus la o expunere la rivaroxaban similară cu cea observată la pacienții adulți cu TVP tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, așa cum s-a confirmat în studiul de fază III (vezi secțiunea 5.2).

Studiul de fază III EINSTEIN Junior a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat activ, deschis, realizat pe 500 de pacienți pediatrici (cu vârste cuprinse între naștere și < 18 ani) cu TEV acută confirmată.

Au fost incluși 276 de copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 101 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 69 copii cu vârsta < 6 ani și 54 de copii cu vârsta < 2 ani.

TEV index a fost clasificată fie ca TEV asociată cateterului venos central (TEV-CVC; 90/335 pacienți din grupul rivaroxaban, 37/165 pacienți din grupul comparator), tromboză venoasă cerebrală și sinusală (CVST; 74/335 pacienți din grupul rivaroxaban, 43/165 pacienți din grupul comparator) și toate celelalte, inclusiv TVP și EP (non-CVC-VTE; 171/335 pacienți în grupul tratat cu rivaroxaban, 85/165 pacienți în grupul comparator). Cea mai frecventă manifestare a trombozei index la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost VTE non-CVC la 211 (76,4%); la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani a fost CVST la 48 (47,5%) și, respectiv, 35 (50,7%); iar la copiii cu vârsta < 2 ani a fost CVC-VTE la 37 (68,5%). Nu au existat copii cu vârsta < 6 luni cu CVST în grupul rivaroxaban. 22 dintre pacienții cu CVST au avut o infecție a SNC (13 pacienți în grupul rivaroxaban și 9 pacienți în grupul comparator).

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

Pacienții au primit tratament inițial cu doze terapeutice de UFH, LMWH sau fondaparinux timp de cel puțin 5 zile și au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a primi fie doze de rivaroxaban ajustate în funcție de greutatea corporală, fie tratament din grupul de comparare (heparine, VKA) pentru o perioadă de tratament principală de 3 luni (1 lună pentru copiii cu vârsta sub 2 ani cu CVC-VTE). La sfârșitul perioadei principale de tratament din studiu, testul de diagnostic imagistic, care a fost obținut la momentul inițial, a fost repetat, dacă era posibil din punct de vedere clinic. Tratamentul din studiu putea fi oprit în acest moment sau, la discreția investigatorului, putea fi continuat până la 12 luni (pentru copiii cu vârsta sub 2 ani cu CVC-VTE până la 3 luni) în total.

Rezultatul principal al eficacității a fost TEV recurentă simptomatică. Rezultatul principal al siguranței a fost combinația dintre sângerarea majoră și sângerarea non-majoră relevantă din punct de vedere clinic (CRNMB). Toate rezultatele privind eficacitatea și siguranța au fost evaluate centralizat de un comitet independent, care nu avea cunoștință despre alocarea tratamentului. Rezultatele privind eficacitatea și siguranța sunt prezentate în tabelele 11 și 12 de mai jos.

VTE recurente au apărut în grupul tratat cu rivaroxaban la 4 din 335 de pacienți și în grupul de comparare la 5 din 165 de pacienți. Combinația de hemoragii majore și CRNMB a fost raportată la 10 din 329 de pacienți (3%) tratați cu rivaroxaban și la 3 din 162 de pacienți (1,9%) tratați cu comparator. Beneficiul clinic net (VTE recurentă simptomatică plus evenimente hemoragice majore) a fost raportat în grupul tratat cu rivaroxaban la 4 din 335 de pacienți și în grupul de comparare la 7 din 165 de pacienți. Normalizarea încărcăturii trombotice la repetarea imagisticii a apărut la 128 din 335 de pacienți tratați cu rivaroxaban și la 43 din 165 de pacienți din grupul de comparare. Aceste constatări au fost, în general, similare între grupele de vârstă. Au existat 119 (36,2 %) copii cu sângerări apărute în timpul tratamentului în grupul tratat cu rivaroxaban și 45 (27,8 %) copii în grupul tratat cu comparator.

**Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea la sfârșitul perioadei principale de tratament**

| Eveniment                                                                                                       | Rivaroxaban<br>N=335*               | Comparator<br>N=165*                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| TEV recurentă (rezultatul principal al eficacității)                                                            | 4<br>(1,2%, IC 95%<br>0,4% – 3,0%)  | 5<br>(3,0%, IC 95%<br>1,2% - 6,6%)    |
| Compozit: TEV recurent simptomatic +<br>deteriorare asimptomatică la repetarea imagisticii                      | 5<br>(1,5%, IC 95%<br>0,6% – 3,4%)  | 6<br>(3,6%, IC 95%<br>1,6% – 7,6%)    |
| Compozit: TEV recurent simptomatic +<br>deteriorare asimptomatică + nicio modificare la<br>repetarea<br>imagini | 21<br>(6,3%, IC 95%<br>4,0% – 9,2%) | 19<br>(11,5%, IC 95%<br>7,3% – 17,4%) |
| Normalizare la repetarea imagisticii                                                                            | 12                                  | 43                                    |

|                                                                                      |                                    |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                      | (38,2%, IC 95%<br>33,0% - 43,5%)   | (26,1%, IC 95%<br>19,8% - 33,0%)   |
| Compozit: TEV recurentă simptomatică +<br>hemoragie majoră<br>(beneficiu clinic net) | 4<br>(1,2%, IC 95%<br>0,4% - 3,0%) | 7<br>(4,2%, IC 95%<br>2,0% - 8,4%) |
| Embolie pulmonară fatală sau non-fatală                                              | 1<br>(0,3%, IC 95%<br>0,0% - 1,6%) | 1<br>(0,6%, IC 95%<br>0,0% - 3,1%) |

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

**Tabelul 12: Rezultate privind siguranța la sfârșitul perioadei principale de tratament**

|                                                                                  | <b>Rivaroxaban<br/>N=329*</b>       | <b>Comparator<br/>N=162*</b>       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Compozit: Hemoragie majoră + CRNMB (rezultat<br>primar de siguranță<br>rezultat) | 10<br>(3,0%, IC 95%<br>1,6% - 5,5%) | 3<br>(1,9%, IC 95%<br>0,5% - 5,3%) |
| Hemoragie majoră                                                                 | 0<br>(0,0%, IC 95%<br>0,0% - 1,1%)  | 2<br>(1,2%, IC 95%<br>0,2% - 4,3%) |
| Orice sângerări apărute în timpul tratamentului                                  | 119 (36,2%)                         | 45 (27,8%)                         |

\*SAF = set de analiză a siguranței, toți copiii care au fost randomizați și au primit cel puțin o doză din medicamentul studiat.

Profilul de eficacitate și siguranță al rivaroxabanului a fost în mare parte similar între populația pediatrică cu TEV și populația adultă cu TVP/EP, însă proporția subiecților cu sângerări a fost mai mare în populația pediatrică cu TEV comparativ cu populația adultă cu TVP/EP.

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic triplu pozitiv cu risc ridicat

Într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, sponsorizat de investigator, cu evaluare orb a criteriilor de evaluare, rivaroxabanul a fost comparat cu warfarina la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic și cu risc ridicat de evenimente tromboembolice (pozitivi la toate cele 3 teste antifosfolipidice: anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină și anticorpi anti-beta 2-glicoproteină I). Studiul a fost întrerupt prematur după înrolarea a 120 de pacienți, din cauza unui număr excesiv de evenimente în rândul pacienților din grupul tratat cu rivaroxaban. Urmărirea medie a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați să primească rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) < 50 ml/min) și 61 să primească warfarină (INR 2,0-3,0). Evenimente tromboembolice au apărut la 12% dintre pacienții randomizați să primească rivaroxaban (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcturi miocardice). Nu au fost raportate evenimente la pacienții randomizați să primească warfarină. Hemoragii majore au apărut la 4 pacienți (7%) din grupul tratat cu rivaroxaban și la 2 pacienți (3%) din grupul tratat cu warfarină.

#### Populația pediatrică

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu rivaroxaban la toate subgrupurile populației pediatrică în prevenirea evenimentelor tromboembolice (vezi secțiunea 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Informațiile următoare se bazează pe datele obținute la adulți.

Rivaroxabanul se absoarbe rapid, concentrațiile maxime (C<sub>max</sub>) apărând la 2-4 ore după administrarea comprimatului.

Absorbția orală a rivaroxabanului este aproape completă, iar biodisponibilitatea orală este ridicată (80-100%) pentru

dozele de 2,5 mg și 10 mg, indiferent dacă se administrează pe stomacul gol sau după masă.

Administrarea împreună cu alimente nu afectează AUC sau C<sub>max</sub> ale rivaroxabanului la dozele de 2,5 mg și 10 mg.

Datorită gradului redus de absorbție, s-a determinat o biodisponibilitate orală de 66% pentru comprimatul de 20 mg în condiții de post. Atunci când comprimatele de Rivaroxaban 20 mg sunt administrate împreună cu alimente, s-a observat o creștere a AUC medii cu 39% în comparație cu administrarea comprimatului în condiții de post, ceea ce indică o absorbție aproape completă și o biodisponibilitate orală ridicată. Rivaroxaban 20 mg trebuie administrat împreună cu alimente (vezi secțiunea 4.2).

Farmacocinetica rivaroxabanului este aproximativ liniară până la aproximativ 15 mg o dată pe zi în stare de repaus alimentar. În condiții de alimentație, comprimatele de rivaroxaban de 10 mg, 15 mg și 20 mg au demonstrat proporționalitate cu doza. La doze mai mari, rivaroxabanul prezintă o absorbție limitată de dizolvare, cu biodisponibilitate redusă și rată de absorbție redusă odată cu creșterea dozei. Variabilitatea farmacocineticii rivaroxabanului este moderată, cu o variabilitate interindividuală (CV%) cuprinsă între 30% și 40%.

Absorbția rivaroxabanului depinde de locul de eliberare în tractul gastro-intestinal. S-a raportat o scădere de 29% și 56% a AUC și C<sub>max</sub> în comparație cu comprimatul atunci când granulele de rivaroxaban sunt eliberate în intestinul subțire proximal. Expunerea este redusă și mai mult atunci când rivaroxabanul este eliberat în intestinul subțire distal sau în colonul ascendent. Prin urmare, administrarea rivaroxabanului distal de stomac trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la reducerea absorbției și a expunerii la rivaroxaban.

Bioechivalența a fost demonstrată pentru formularea sub formă de film orodispersabil în comparație cu comprimatul la doza de 10 mg în stare de repaus alimentar, precum și pentru doza de 20 mg în stare de repaus alimentar.

#### *Populația pediatrică*

Copiii au primit comprimate sau suspensie orală de rivaroxaban în timpul sau imediat după masă sau după consumul de alimente și cu o porție tipică de lichid pentru a asigura o dozare fiabilă la copii. La fel ca la adulți, rivaroxabanul se absoarbe ușor după administrarea orală sub formă de comprimate sau granule pentru suspensie orală la copii. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește rata de absorbție sau gradul de absorbție între comprimate și granule pentru suspensie orală. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă la copii, astfel încât biodisponibilitatea absolută a rivaroxabanului la copii nu este cunoscută. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze crescânde (în mg/kg greutate corporală), ceea ce sugerează limitări de absorbție pentru doze mai mari, chiar și atunci când sunt luate împreună cu alimente.

Rivaroxaban 20 mg filme orodispersabile trebuie administrate împreună cu alimentele sau cu mâncarea (vezi secțiunea 4.2).

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice la adulți este ridicată, aproximativ 92% până la 95%, albumina serică fiind principalul component de legare. Volumul de distribuție este moderat, V<sub>ss</sub> fiind de aproximativ 50 litri.

#### *Populația pediatrică*

Nu sunt disponibile date privind legarea rivaroxabanului de proteinele plasmatice specifice copiilor. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă de rivaroxaban la copii.

$V_{(ss)}$  estimat prin modelarea farmacocinetică a populației la copii (cu vârste cuprinse între 0 și < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban depinde de greutatea corporală și poate fi descris printr-o funcție alometrică, cu o medie de 113 L pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg.

Datele *in vitro* nu indică diferențe relevante în legarea proteinei plasmatice rivaroxaban la copii din diferite grupe de vârstă și în comparație cu adulții. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă de rivaroxaban la copii.  $V_{ss}$  estimată prin modelarea farmacocinetică a populației la copii (cu vârste cuprinse între 0 și < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban depinde de greutatea corporală și poate fi descrisă cu o funcție alometrică, cu o medie de 113 L pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg.

#### Biotransformare și eliminare

La adulți, aproximativ 2/3 din doza administrată de rivaroxaban suferă degradare metabolică, jumătate fiind eliminată renal și cealaltă jumătate fiind eliminată prin cale fecală. Ultima treime din doza administrată suferă excreție renală directă ca substanță activă nemodificată în urină, în principal prin secreție renală activă.

Rivaroxabanul este metabolizat prin CYP3A4, CYP2J2 și mecanisme independente de CYP.

Degradarea oxidativă a grupării morfolinonă și hidroliza legăturilor amidice sunt principalele locuri de biotransformare. Pe baza investigațiilor *in vitro*, rivaroxabanul este un substrat al proteinelor transportoare P-gp (P-glicoproteină) și Bcrp (proteina de rezistență la cancerul de sân).

Rivaroxabanul nemodificat este cel mai important compus din plasma umană, fără metaboliți circulanți majori sau activi. Cu o clearance sistemică de aproximativ 10 l/h, rivaroxabanul poate fi clasificat ca o substanță cu clearance redus. După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 mg, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,5 ore. După administrarea orală, eliminarea devine limitată de rata de absorbție. Eliminarea rivaroxabanului din plasmă are loc cu timpi de înjumătățire terminală de 5 până la 9 ore la persoanele tinere și cu timpi de înjumătățire terminală de 11 până la 13 ore la persoanele în vârstă.

#### *Populația pediatrică*

Nu sunt disponibile date specifice privind metabolismul la copii. Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă de rivaroxaban la copii. CL estimată prin modelarea farmacocinetică a populației la copii (cu vârste cuprinse între 0 și < 18 ani) după administrarea orală de rivaroxaban depinde de greutatea corporală și poate fi descrisă printr-o funcție alometrică, cu o medie de 8 L/h pentru un subiect cu greutatea corporală de 82,8 kg. Valorile medii geometrice pentru timpii de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) estimați prin modelarea farmacocinetică populațională a scăzut odată cu scăderea vârstei și variază 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 și 1,6 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 0,5 și < 2 ani și, respectiv, mai puțin de 0,5 ani.

#### Populații speciale

##### *Sex*

La adulți, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin. O analiză exploratorie nu a relevat diferențe relevante în ceea ce privește expunerea la rivaroxaban între copiii de sex masculin și cei de sex feminin.

##### *Populația vârstnică*

Pacienții vârstnici au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, valorile medii ale AUC fiind de aproximativ 1,5 ori mai mari, în principal din cauza reducerii clearance-ului total (aparent) și renal. Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Categorii de greutate diferite*

La adulți, greutatea corporală extremă (< 50 kg sau > 120 kg) a avut doar o influență redusă asupra concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban (mai puțin de 25 %). Nu este necesară ajustarea dozei.

La copii, rivaroxabanul se administrează în funcție de greutatea corporală. O analiză exploratorie nu a relevat un impact relevant al subponderalității sau obezității asupra expunerii la rivaroxaban la copii.

#### *Diferențe interetnice*

La adulți, nu s-au observat diferențe interetnice relevante din punct de vedere clinic între pacienții caucazieni, afro-americani, hispanici, japonezi sau chinezi în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamica rivaroxabanului.

O analiză exploratorie nu a relevat diferențe interetnice relevante în ceea ce privește expunerea la rivaroxaban la copiii japonezi, chinezi sau asiatici din afara Japoniei și Chinei, în comparație cu populația pediatrică totală respectivă.

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții adulți cirofici cu insuficiență hepatică ușoară (clasificați ca Child Pugh A) au prezentat doar modificări minore în farmacocinetica rivaroxabanului (creștere medie de 1,2 ori a AUC rivaroxabanului), aproape comparabile cu cele ale grupului de control sănătos corespunzător. La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (clasificați ca Child Pugh B), AUC mediu al rivaroxabanului a crescut semnificativ de

de 2,3 ori față de voluntarii sănătoși. AUC nelegată a crescut de 2,6 ori. Acești pacienți au prezentat, de asemenea, o eliminare renală redusă a rivaroxabanului, similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Inhibarea activității factorului Xa a crescut de 2,6 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși; prelungirea timpului de prothrombină (PT) a crescut în mod similar de 2,1 ori. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au fost mai sensibili la rivaroxaban, ceea ce a dus la o relație PK/PD mai pronunțată între concentrație și PT.

Rivaroxabanul este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare, inclusiv la pacienții cirofici cu Child Pugh B și C (vezi secțiunea 4.3).

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu insuficiență hepatică.

#### *Insuficiență renală*

La adulți, s-a observat o creștere a expunerii la rivaroxaban corelată cu scăderea funcției renale, evaluată prin măsurarea clearance-ului creatininei. La persoanele cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei

50 - 80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min), concentrațiile plasmatice de rivaroxaban (AUC) au crescut de 1,4, 1,5 și, respectiv, 1,6 ori. Creșterile corespunzătoare ale efectelor farmacodinamice au fost mai pronunțate. La persoanele cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, inhibarea globală a activității factorului Xa dă a crescut cu un factor de 1,5, 1,9 și, respectiv, 2,0 în comparație cu voluntarii sănătoși; prelungirea timpului de prothrombină (PT) a crescut în mod similar cu un factor de 1,3, 2,2 și, respectiv, 2,4.

Nu există date privind pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min.

Datorită legării ridicate de proteinele plasmatice, nu se preconizează ca rivaroxabanul să fie dializabil.

Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min. Rivaroxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/min (vezi secțiunea 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu vârsta de 1 an sau mai mari, cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Date farmacocinetice la pacienți

La pacienții care au primit rivaroxaban pentru tratamentul TVP acută, 20 mg o dată pe zi, concentrația medie geometrică (interval de predicție 90%) la 2-4 ore și la aproximativ 24 de ore după administrarea dozei (reprezentând aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului de dozare) a fost de 215 (22-535) și 32 (6 - 239) mcg/l, respectiv.

La pacienții pediatrici cu TEV acută care au primit rivaroxaban ajustat în funcție de greutatea corporală, ceea ce a dus la o expunere similară cu cea la pacienții adulți cu TVP care au primit o doză de 20 mg o dată pe zi, concentrațiile medii geometrice (interval de 90%) la intervalele de timp de eșantionare care reprezintă aproximativ concentrațiile maxime și minime în timpul intervalului de dozare sunt rezumate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Statistici sumare (medie geometrică (interval de 90%)) ale concentrațiilor plasmatice de rivaroxaban în stare de echilibru (mcg/L) în funcție de regimul de dozare și vârstă**

| Intervale de timp        |          |                         |          |                             |          |                         |          |                               |
|--------------------------|----------|-------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------------|
| <b>o.d.</b>              | <b>N</b> | <b>12 - &lt; 18 ani</b> | <b>N</b> | <b>6 - &lt; 12 ani</b>      |          |                         |          |                               |
| 2,5-4 ore după           | 171      | 241,5<br>(105-484)      | 24       | 229,7<br>(91,5-777)         |          |                         |          |                               |
| 20-24 ore după           | 151      | 20,6<br>(5,69-66,5)     | 24       | 15,9<br>(3,42-45,5)         |          |                         |          |                               |
| <b>de două ori pe zi</b> | <b>N</b> | <b>6 - &lt; 12 ani</b>  | <b>N</b> | <b>2 - &lt; 6 ani</b>       | <b>N</b> | <b>0,5 - &lt; 2 ani</b> |          |                               |
| 2,5-4 ore după           | 36       | 145,4<br>(46,0-343)     | 38       | 171,8<br>(70,7-438)         | 2        | n.c.                    |          |                               |
| 10-16 ore post           | 33       | 26,0<br>(7,99-94,9)     | 37       | 22,2<br>(0,25-127)          | 3        | 10,7<br>(n.c.-n.c.)     |          |                               |
| <b>t.i.d.</b>            | <b>N</b> | <b>2 - &lt; 6 ani</b>   | <b>N</b> | <b>Naștere - &lt; 2 ani</b> | <b>N</b> | <b>0,5 - &lt; 2 ani</b> | <b>N</b> | <b>Naștere - &lt; 0,5 ani</b> |
| 0,5-3 ore după naștere   | 5        | 164,7<br>(108-283)      | 25       | 111,2<br>(22,9-320)         | 13       | 114,3<br>(22,9-346)     | 12       | 108,0<br>(19,2-320)           |
| 7-8 ore după             | 3        | 33,2<br>(18,7-99,7)     | 23       | 18,7<br>(10,1-36,5)         | 12       | 21,4<br>(10,5-65,6)     | 11       | 16,1<br>(1,03-33,6)           |

o.d. = o dată pe zi, b.i.d. = de două ori pe zi, t.i.d. de trei ori pe zi, n.c. = necalculat

Valorile sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) au fost înlocuite cu 1/2 LLOQ pentru calculul statisticilor (LLOQ = 0,5 mcg/L).

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) între concentrația plasmatică de rivaroxaban și mai multe criterii de evaluare PD (inhibarea factorului Xa, PT, aPTT, Heptest) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (5 - 30 mg de două ori pe zi). Relația dintre concentrația de rivaroxaban și activitatea factorului Xa a fost descrisă cel mai bine printr-un model Emax. Pentru PT, modelul de interceptare liniară a descris în general mai bine datele. În funcție de diferiții reactivi PT utilizați, panta a diferit considerabil. Când s-a utilizat Neoplastin PT, PT de referință a fost de aproximativ 13 s, iar 1, panta a fost de aproximativ 3 până la 4 s/(100 mcg/l). Rezultatele analizelor PK/PD din fazele II și III au fost în concordanță cu datele stabilite la subiecții sănătoși.

#### Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în indicația de prevenire a accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară pentru copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

### **5.3 Date preclinice privind siguranța**

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru oameni, pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate la doză unică, fototoxicitate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate juvenilă.

Efectele observate în studiile de toxicitate la doze repetate s-au datorat în principal activității farmacodinamice exagerate a rivaroxabanului. La șobolani, s-au observat creșteri ale nivelurilor plasmatiche de IgG și IgA la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic. La șobolani, nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine sau feminine. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă legată de modul de acțiune farmacologic al rivaroxabanului (de exemplu, complicații hemoragice). La concentrații plasmatiche relevante din punct de vedere clinic, s-au observat toxicitate embrionară-fetală (pierdere postimplantare, osificare întârziată/progresivă, multiple pete hepatice de culoare deschisă) și o incidență crescută a malformațiilor comune, precum și modificări placentare. În studiul prenatal și postnatal la șobolani, s-a observat o viabilitate redusă a descendenților la doze toxice pentru femele.

Rivaroxabanul a fost testat la șobolani tineri pe o durată de tratament de până la 3 luni, începând din ziua 4 postnatală, arătând o creștere necorelată cu doza a hemoragiei periinsulare. Nu s-au observat dovezi de toxicitate specifică organelor țintă.

## **6. INFORMAȚII FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Povidonă K30  
Macrogolglicerol hidroxistearat  
Laurilsulfat de sodiu  
Sucraloză  
Maltodextrină  
Oxid roșu de fer  
Aromă de mentă  
Trietil citratGlicerol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

### **6.3 Termen de valabilitate**

18 luni

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Medicamentul trebuie depozitat în ambalajul original și nu necesită condiții speciale de depozitare în ceea ce privește temperatura.

### **6.5 Natura și conținutul recipientului**

Fiecare film orodispersabil este ambalat într-un ambalaj laminat cu 4 straturi (adică hârtie/PET/Al/PE-pliculeț).

#### Dimensiunea ambalajului

10 filme orodispersabile  
30 filme orodispersabile

Este posibil ca nu toate mărimile ambalajului să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări**

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

### **7 TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

### **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizării: 19 septembrie 2025

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## **ANEXA II**

- A. PRODUCĂTORUL (PRODUCĂTORII) RESPONSABIL(I) DE ELIBERAREA LOTULUI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

## **A PRODUCĂTORUL (PRODUCĂTORII) RESPONSABIL(I) DE ELIBERAREA LOTULUI**

Denumirea și adresa producătorului (producătorilor) responsabil(i) de eliberarea loturilor

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal, Austria

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament supus prescripției medicale restricționate (a se vedea Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, secțiunea 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

- **Rapoarte periodice de actualizare privind siguranța (PSUR)**

Cerințele privind prezentarea PSUR-urilor pentru acest medicament sunt prevăzute în lista datelor de referință ale Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european dedicat medicamentelor.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de gestionare a riscurilor (RMP)**

Titularul autorizației de introducere pe piață (MAH) trebuie să desfășoare activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în RMP convenit, prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de introducere pe piață și în orice actualizări ulterioare convenite ale RMP.

Un RMP actualizat trebuie prezentat:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- Ori de câte ori sistemul de gestionare a riscurilor este modificat, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot conduce la o modificare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (farmacovigilență sau minimizare a riscurilor).

- **Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor**

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să furnizeze un pachet educațional înainte de lansare, destinat tuturor medicilor care se preconizează că vor prescrie/utiliza Svariya. Pachetul educațional are ca scop creșterea gradului de conștientizare cu privire la riscul potențial de sângerare în timpul tratamentului cu Svariya și furnizarea de îndrumări privind modul de gestionare a acestui risc. Pachetul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul prescriptorului
- Carduri de alertă pentru pacienți [Text inclus în anexa III]

MAH trebuie să convină asupra conținutului și formatului Ghidului prescriptorului, împreună cu un plan de comunicare, cu autoritatea națională competentă din fiecare stat membru înainte de distribuirea pachetului educațional „ ” pe teritoriul său. Ghidul prescriptorului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie privind siguranța:

- Detalii privind populațiile cu risc potențial crescut de sângerare
- Recomandări privind reducerea dozei la populațiile expuse riscului
- Îndrumări privind trecerea de la sau la tratamentul cu rivaroxaban
- Necesitatea administrării dozelor de 15 mg și 20 mg împreună cu alimentele
- Gestionarea situațiilor de supradozaj
- Utilizarea testelor de coagulare și interpretarea acestora
- Toți pacienții trebuie să fie informați cu privire la:
  - Semnele sau simptomele sângerării și când trebuie să solicite asistență medicală.
  - Importanța respectării tratamentului
  - Necesitatea administrării dozelor de 15 mg și 20 mg împreună cu alimentele
  - Necesitatea de a purta asupra lor în permanență cardul de alertă pentru pacienți inclus în fiecare ambalaj
  - Necesitatea de a informa personalul medical că iau Svariya dacă trebuie să se supună unei intervenții chirurgicale sau unei proceduri invazive.

MAH va furniza, de asemenea, un card de alertă pentru pacienți în fiecare ambalaj de medicament, al cărui text este inclus în anexa III.

**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR****CARTONUL EXTERIOR****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Svariya 10 mg film orodispersabil

Rivaroxaban

**2. DECLARAȚIE PRIVIND SUBSTAȚA (SUBSTAȚELE) ACTIVĂ (ACTIVE)**

Fiecare film orodispersabil conține rivaroxaban 10 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține macrogolglicerol hidroxistearat. Pentru mai multe informații, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUT**

Film orodispersabil

10 filme orodispersabile

30 filme orodispersabile

**5. MODUL DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. AVERTISMENT SPECIAL: MEDICAMENTUL TREBUIE PĂSTRAT ÎN AFARA VEDERII ȘI A RAZEI DE ACȚIUNE A COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și la îndemâna copiilor.

**7. ALTE AVERTISMENTE SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

Acest medicament trebuie păstrat în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR MEDICINALE NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR DERIVATE DIN ACESTE PRODUSE MEDICINALE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/001  
EU/1/25/1994/002

**13. NUMĂRUL LOTULUI&lt;, CODURILE DONĂRII ȘI PRODUSULUI&gt;**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PENTRU FURNIZARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Svariya 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D**

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic inclus.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE DE OM**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR****CARTON EXTERIOR****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Svariya 15 mg film orodispersabil

Rivaroxaban

**2. DECLARAȚIE PRIVIND SUBSTAȚA (SUBSTAȚELE) ACTIVĂ (ACTIVE)**

Fiecare film orodispersabil conține rivaroxaban 15 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține macrogolglicerol hidroxistearat. Pentru mai multe informații, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUT**

Film orodispersabil

10 filme orodispersabile

30 filme orodispersabile

**5. MODUL DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. AVERTISMENT SPECIAL: MEDICAMENTUL TREBUIE PĂSTRAT ÎN AFARA VEDERII ȘI A RAZEI DE ACȚIUNE A COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și la îndemâna copiilor.

**7. ALTE AVERTISMENTE SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

Acest medicament trebuie păstrat în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR MEDICINALE NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR DERIVATE DIN ACESTE PRODUSE MEDICINALE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/003  
EU/1/25/1994/004

**13. NUMĂRUL LOTULUI&lt;, CODURILE DONĂRII ȘI PRODUSULUI&gt;**

LOT

**14 CLASIFICARE GENERALĂ PENTRU FURNIZARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Svariya 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D**

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic inclus.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE DE OM**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR****CARTON EXTERIOR****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Svariya 20 mg film orodispersabil

Rivaroxaban

**2. DECLARAȚIE PRIVIND SUBSTAȚA (SUBSTAȚELE) ACTIVĂ (ACTIVE)**

Fiecare film orodispersabil conține rivaroxaban 20 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține macrogolglicerol hidroxistearat. Pentru mai multe informații, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUT**

Film orodispersabil

10 filme orodispersabile

30 filme orodispersabile

**5. MODUL DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. AVERTISMENT SPECIAL: MEDICAMENTUL TREBUIE PĂSTRAT ÎN AFARA VEDERII ȘI A RAZEI DE ACȚIUNE A COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și la îndemâna copiilor.

**7. ALTE AVERTISMENTE SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

Acest medicament trebuie păstrat în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR MEDICINALE NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR DERIVATE DIN ACESTE PRODUSE MEDICINALE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/25/1994/005  
EU/1/25/1994/006

**13. NUMĂRUL LOTULUI&lt;, CODURILE DONĂRII ȘI PRODUSULUI&gt;**

LOT

**14 CLASIFICARE GENERALĂ PENTRU FURNIZARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Svariya 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D**

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic inclus.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE DE OM**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU BENZI  
PUNGUȚE**

**1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Svariya 10 mg Film orodispersabil

Rivaroxaban

**2. DENUMIREA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

**3. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**4. NUMĂR DE LOT**

LOT

**5. ALTE**

Dezlipiți aici

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU BENZI<br/>PUNGUȚE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI</b> |
|------------------------------------|

Svariya 15 mg Film orodispersabil

Rivaroxaban

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2. DENUMIREA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. DATA EXPIRĂRII</b> |
|--------------------------|

EXP

|                        |
|------------------------|
| <b>4. NUMĂR DE LOT</b> |
|------------------------|

LOT

|                |
|----------------|
| <b>5. ALTE</b> |
|----------------|

Dezlipiți aici

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU BENZI  
PUNGUȚE**

**1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Svariya 20 mg Film orodispersabil

Rivaroxaban

**2. DENUMIREA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

**3. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**4. NUMĂR DE LOT**

LOT

**5. ALTE**

Dezlipiți aici

## **B. PROSPECTUL PACHETULUI**

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CARD DE ALERTĂ PENTRU PACIENȚI</b><br><b>[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg Film orodispersabil]</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Card de alertă pentru pacienți**  
**Shilpa (logo)**

**Svariya 10 mg** (bifați caseta corespunzătoare dozei prescrise)  
**Svariya 15 mg** (bifați caseta corespunzătoare dozei prescrise)  
**Svariya 20 mg** (bifați caseta corespunzătoare dozei prescrise)

- ♦ **Păstrați această card la dumneavoastră în permanență**
- ♦ **Prezentați acest card fiecărui medic sau dentist înainte de tratament**

**Urmez un tratament anticoagulant cu Svariya (rivaroxaban)**

Nume:  
Adresă:  
Data nașterii:  
Greutate:  
Alte medicamente / afecțiuni:

**În caz de urgență, vă rugăm să anunțați:**

Numele medicului:  
Numărul de telefon al medicului:  
Ștampila medicului:

**Vă rugăm să anunțați și:**

Numele:  
Telefon:  
Relație:

**Informații pentru furnizorii de servicii medicale:**

- ♦ Valorile INR nu trebuie utilizate, deoarece nu reprezintă o măsură fiabilă a activității anticoagulante a Svariya.

**Ce trebuie să știți despre Svariya?**

- ♦ Svariya subțiază sângele, ceea ce previne formarea cheagurilor de sânge periculoase.
- ♦ Svariya trebuie administrat exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Pentru a asigura o protecție optimă împotriva cheagurilor de sânge, **nu săriți niciodată peste o doză.**
- ♦ Nu trebuie să întrerupeți administrarea Svariya fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece riscul de formare a cheagurilor de sânge poate crește.
- ♦ Informați-vă medicul despre orice alte medicamente pe care le luați în prezent, le-ați luat recent sau intenționați să le luați, înainte de a începe tratamentul cu Svariya.
- ♦ Informați-vă medicul că luați Svariya înainte de orice intervenție chirurgicală sau procedură invazivă.

**Când trebuie să cer sfatul medicului meu?**

Când luați un anticoagulant precum Svariya, este important să fiți conștient de posibilele efecte secundare ale acestuia. Sângerarea este cel mai frecvent efect secundar. Nu începeți să luați Svariya dacă știți că aveți risc de sângerare, fără a discuta mai întâi acest lucru cu medicul dumneavoastră. Informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți semne sau simptome de sângerare, cum ar fi următoarele:

- ♦ durere

- ◆ umflături sau disconfort
- ◆ dureri de cap, amețeli sau slăbiciune
- ◆ vânătăi neobișnuite, sângerări nazale, sângerări ale gingiilor, tăieturi care durează mult timp până se opresc
- ◆ flux menstrual sau sângerări vaginale mai abundente decât în mod normal
- ◆ sânge în urină, care poate fi roz sau maro, scaune roșii sau negre
- ◆ tuse cu sânge sau vărsături cu sânge sau cu substanțe care arată ca zațul de cafea

#### **Cum se administrează Svarya?**

- ◆ Pentru a asigura o protecție optimă, Svarya
  - 10 mg poate fi administrat cu sau fără alimente
  - 15 mg trebuie administrat cu alimente
  - 20 mg trebuie administrat cu alimente

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Svariya 10 mg Film orodispersabil** rivaroxaban

**Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. Este posibil să fie necesar să-l citiți din nou.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament v-a fost prescris numai dumneavoastră. Nu îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă simptomele lor sunt identice cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Aceasta include orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. A se vedea secțiunea 4.

#### **Ce conține acest prospect**

1. Ce este Svariya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a lua Svariya
3. Cum să luați Svariya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Svariya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Svariya și pentru ce se utilizează**

Svariya conține substanța activă rivaroxaban și se utilizează la adulți pentru

- prevenirea formării cheagurilor de sânge în vene după o operație de înlocuire a șoldului sau a genunchiului. Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament deoarece, după o operație, riscul de formare a cheagurilor de sânge este crescut.
- tratarea cheagurilor de sânge în venele picioarelor (tromboză venoasă profundă) și în vasele de sânge ale plămânilor (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge ale picioarelor și/sau plămânilor.

Svariya aparține unui grup de medicamente numite agenți antitrombotici. Acționează prin blocarea unui factor de coagulare a sângelui (factorul Xa) și, astfel, reduce tendința sângelui de a forma cheaguri.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a lua Svariya**

##### **Nu luați Svariya**

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerate în secțiunea 6)
- dacă aveți sângerări excesive
- dacă aveți o boală sau afecțiune la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare gravă (de exemplu, ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului sau ochilor)
- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu, warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepția cazului în care schimbați tratamentul anticoagulant sau în timp ce primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă
- dacă aveți o boală hepatică care duce la un risc crescut de sângerare

- dacă sunteți gravidă sau alăptați

**Nu luați Svariya și informați medicul dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

### **Avertismente și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Svariya.

### **Aveți grijă deosebită cu Svariya**

- dacă aveți un risc crescut de sângerare, cum ar fi în următoarele situații:
  - boală renală moderată sau severă, deoarece funcția renală poate afecta cantitatea de medicament care acționează în organism
  - dacă luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu, warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), atunci când schimbați tratamentul anticoagulant sau în timp ce primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă (vezi secțiunea „Alte medicamente și Svariya”)
  - tulburări de coagulare
  - tensiune arterială foarte ridicată, necontrolată prin tratament medical
  - boli ale stomacului sau intestinului care pot duce la sângerare, de exemplu inflamația intestinelor sau a stomacului sau inflamația esofagului (gâtului), de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boală în care acidul stomacal urcă în esofag) sau tumori localizate în stomac, intestine, tractul genital sau tractul urinar
  - o problemă cu vasele de sânge din spatele ochilor (retinopatie)
  - o boală pulmonară în care bronhiile sunt dilatate și umplute cu puroi (bronșiectazie) sau sângerări anterioare din plămâni
- dacă aveți o valvă cardiacă protetică
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care determină un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), informați medicul, care va decide dacă este necesară modificarea tratamentului.
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că tensiunea arterială este instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o procedură chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge din plămâni.

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svariya.

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

### **Dacă trebuie să vă supuneți unei operații**

- Este foarte important să luați Svariya înainte și după operație exact la orele indicate de medicul dumneavoastră.
- Dacă operația dumneavoastră implică utilizarea unui cateter sau o injecție în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Svariya exact la orele indicate de medicul dumneavoastră
  - informați imediat medicul dacă simțiți amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau aveți probleme cu intestinul sau vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesară îngrijire medicală urgentă.

### **Copii și adolescenți**

Svariya 10 mg comprimate orodispersabile **nu sunt recomandate persoanelor cu vârsta sub 18 ani.**

Nu există suficiente informații privind utilizarea lor la copii și adolescenți.

### **Alte medicamente și Svariya**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

- Dacă luați

- anumite medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
- comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - când organismul produce un exces de cortizol)
- unele medicamente pentru infecții 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 antagoniști ai vitaminei K, cum ar fi warfarina și acenocumarolul)
- medicamente antiinflamatoare și analgezice (de exemplu, naproxen sau acid acetilsalicilic)
- dronedarona, un medicament pentru tratarea ritmului cardiac anormal
- unele medicamente pentru tratarea depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svarya, deoarece efectul Svarya poate fi intensificat. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc crescut de a dezvolta ulcere stomacale sau intestinale, acesta poate utiliza și un tratament preventiv împotriva ulcerelor.

- Dacă luați
  - anumite medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
  - sunătoare (*Hypericum perforatum*), un produs pe bază de plante utilizat pentru tratarea depresiei
  - rifampicină, un antibiotic

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svarya, deoarece efectul Svarya poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Svarya și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Svarya dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă există posibilitatea de a rămâne gravidă, utilizați o metodă contraceptivă fiabilă în timpul tratamentului cu Svarya. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, informați imediat medicul dumneavoastră, care va decide cum trebuie tratată.

### **Conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor**

Svarya poate provoca amețeli (efect secundar frecvent) sau leșin (efect secundar mai puțin frecvent) (vezi secțiunea 4, „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să utilizați unelte sau utilaje dacă sunteți afectat(ă) de aceste simptome.

### **Svarya conține macroglicerol hidroxistearat și sodiu**

Macroglicerol hidroxistearatul poate provoca tulburări stomacale și diaree.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per film, adică este practic „fără sodiu”.

## **3. Cum să luați Svarya**

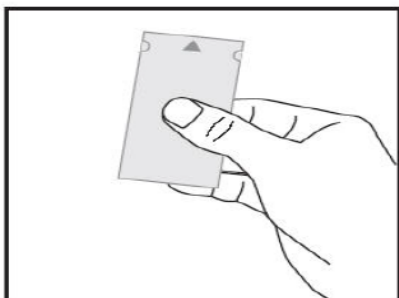
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Svariya 10 mg film orodispersabil este destinat administrării orale și poate fi administrat cu sau fără alimente și, de asemenea, cu sau fără apă. Lăsați filmul să se dezintegreze în gură înainte de a-l înghiți împreună cu saliva.

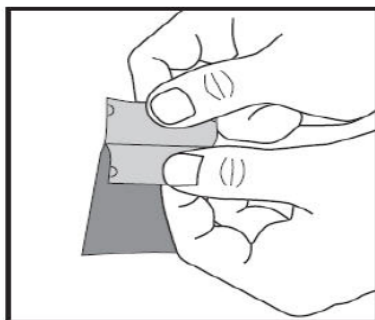
#### Instrucțiuni privind manipularea Svariya

Important: Nu manipulați filmul orodispersabil cu mâinile umede.

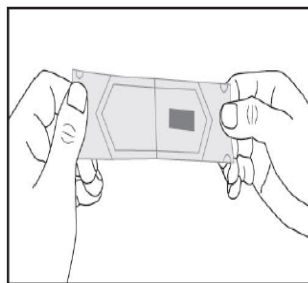
- a) Luați un plic, localizați marcajul în formă de săgeată pe una dintre laturile mai scurte și țineți plicul cu această latură orientată în sus.



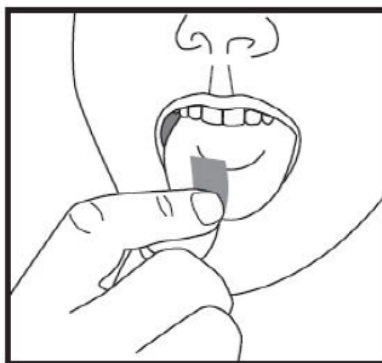
- b) Desprindeți ușor cele două părți ale plicului la marcajul săgeții. Acum puteți ține fiecare parte între degetul mare și degetul arătător, folosind o mână pentru fiecare parte.



- c) Rupeți cu atenție ambele părți ale plicului în direcții opuse până când se separă. Filmul orodispersabil este acum vizibil și se află pe una dintre părțile separate ale plicului.



- d) Scoateți filmul orodispersabil cu degetele uscate din plic și puneți-l în gură, direct pe limbă. Se va dispersa rapid, astfel încât să poată fi înghițit cu ușurință.



Filmul orodispersabil trebuie plasat în gură, pe limbă. Gura trebuie să fie goală și degetele uscate înainte de a plasa filmul orodispersabil pe limbă. Trebuie administrat imediat după deschiderea plicului.

### **Cât să luați**

- Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene după o operație de înlocuire a șoldului sau genunchiului  
Doza recomandată este de o folie orodispersabilă Svarya 10 mg o dată pe zi.
- Pentru tratarea cheagurilor de sânge în venele picioarelor și a cheagurilor de sânge în vasele de sânge ale plămânilor și pentru prevenirea reapariției cheagurilor de sânge

După cel puțin 6 luni de tratament împotriva cheagurilor de sânge, doza recomandată este fie o filmă orodispersabilă de 10 mg o dată pe zi, fie o filmă orodispersabilă de 20 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră v-a prescris Svarya 10 mg film orodispersabil o dată pe zi.

Svarya 10 mg comprimat orodispersabil poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **Când să luați Svarya**

Luați filmul orodispersabil în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă spune să întrerupeți tratamentul.

Încercați să luați filmul orodispersabil la aceeași oră în fiecare zi, pentru a vă ajuta să vă amintiți. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în vene după o operație de înlocuire a șoldului sau genunchiului:

Luați prima filmă orodispersabilă la 6-10 ore după operație.

Dacă ați suferit o operație majoră la șold, de obicei veți lua filmul orodispersabil timp de 5 săptămâni.

Dacă ați suferit o operație majoră la genunchi, veți lua de obicei filmul orodispersabil timp de 2 săptămâni.

### **Dacă luați mai mult Svarya decât trebuie**

Contactați imediat medicul dacă ați luat prea mult Svarya film orodispersabil. Administrarea unei doze prea mari de Svarya crește riscul de sângerare.

### **Dacă uitați să luați Svarya**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Luați următoarea filmă orodispersabilă a doua zi și continuați să luați o filmă orodispersabilă o dată pe zi, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o filmă orodispersabilă uitată.

### **Dacă întrerupeți administrarea Svarya**

Nu întrerupeți administrarea Svarya fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Svarya previne dezvoltarea unei afecțiuni grave.

Dacă aveți întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși nu toată lumea le prezintă.

La fel ca alte medicamente similare pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Svarya poate provoca sângerări care pot pune viața în pericol. Sângerările excesive pot duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

**Informați imediat medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Semne de sângerare**

- sângerare în creier sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditate a gâtului. Este o urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau excesivă
- slăbiciune excepțională, oboseală, paloare, amețeli, dureri de cap, umflături inexplicabile, dificultăți de respirație, dureri în piept sau angină pectorală

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație mai atentă sau să schimbe tratamentul.

- **Semne de reacții cutanate severe**

- erupții cutanate intense care se extind, vezicule sau leziuni ale mucoaselor, de exemplu în gură sau ochi (sindromul Stevens-Johnson/necroza epidermică toxică).
- reacție la medicament care provoacă erupții cutanate, febră, inflamație a organelor interne, anomalii sanguine și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții adverse este foarte rară (până la 1 din 10.000 de persoane).

- **Semne de reacții alergice severe**

- umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți de respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvența reacțiilor alergice severe este foarte rară (reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic; poate afecta până la 1 din 10.000 de persoane) și neobișnuită (angioedem și edem alergic; poate afecta până la 1 din 100 de persoane).

#### **Lista generală a reacțiilor adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reducerea numărului de globule roșii, care poate determina paloarea pielii și poate provoca slăbiciune sau dificultăți de respirație
- sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, sângerări urogenitale (inclusiv sânge în urină și sângerări menstruale abundente), sângerări nazale, sângerări la nivelul gingiilor
- sângerare în ochi (inclusiv sângerare din partea albă a ochilor)
- sângerare în țesuturi sau cavități ale corpului (hematom, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare din piele sau sub piele
- sângerare după o operație
- scurgerea de sânge sau lichid din rana chirurgicală

- umflarea membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcției rinichilor (poate fi observată în urma testelor efectuate de medicul dumneavoastră)
- febră
- dureri de stomac, indigestie, senzație de greață sau vărsături, constipație, diaree
- tensiune arterială scăzută (simptomele pot fi amețeli sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea forței și energiei generale (slăbiciune, oboseală), dureri de cap, amețeli
- erupții cutanate, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot indica o creștere a unor enzime hepatice

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- hemoragie cerebrală sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de hemoragie)
- hemoragie într-o articulație, provocând durere și umflături
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice cutanate
- afectarea funcției hepatice (poate fi observată în testele efectuate de medicul dumneavoastră)
- testele de sânge pot arăta o creștere a bilirubinei, a unor enzime pancreatice sau hepatice sau a numărului de trombocite
- leșin
- stare de rău
- bătăi cardiace mai rapide
- gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane)

- sângerare în mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită, inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamație hepatică, inclusiv leziuni hepatice)
- îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- umflături localizate
- acumularea de sânge (hematom) în zona inghinală ca complicație a procedurii cardiace în care se introduce un cateter în artera piciorului (pseudoanevrism)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10.000 de persoane)

- acumularea de eozinofile, un tip de celule sanguine granulocitare albe care provoacă inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Nu se cunoaște** (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

- insuficiență renală după o hemoragie severă
- sângerare în rinichi, uneori cu prezența sângelui în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corect (nefropatie asociată cu anticoagulante)
- creșterea presiunii în mușchii picioarelor sau brațelor după o hemoragie, ceea ce duce la durere, umflături, modificări ale sensibilității, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o hemoragie)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacții adverse, discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră. Aceasta include orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Prin raportarea reacțiilor adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum să păstrați Svarya**

Păstrați acest medicament la loc ferit de ochii și la îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este menționată pe cutie și pe fiecare plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentul trebuie păstrat în ambalajul original și nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Nu aruncați medicamentele în apa uzată sau în deșeurile menajere. Adresați-vă farmacistului pentru a afla cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor contribui la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Svarya**

- Substanța activă este Rivaroxaban
- Celelalte ingrediente sunt
- celuloză microcristalină, hipromeloză, povidonă K30, macrogolglicerol hidroxistearat, laurilsulfat de sodiu, sucraloză, maltodextrină, oxid roșu de fer, aromă de mentă, trietil citrat, glicerol

### **Cum arată Svarya și conținutul ambalajului**

Svarya 10 mg film dispersabil este un film subțire de culoare roșu deschis, de formă dreptunghiulară, care se dizolvă în gură.

Fiecare film orodispersabil este ambalat într-un ambalaj laminat cu 4 straturi (adică hârtie/PET/Al/PE-pliculeț)

Dimensiunea ambalajului

10 filme orodispersabile

30 filme orodispersabile

Este posibil ca nu toate dimensiunile ambalajului să fie comercializate.

### **Titularul autorizației de introducere pe piață și producătorul**

#### Titularul autorizației de introducere pe piață

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

#### Producător

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9  
9065 Ebenthal, Austria

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al titularului autorizației de introducere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /  
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

**Această prospect a fost revizuită ultima dată în {xxxx}.**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Svariya 15 mg Film orodispersabil Svariya 20 mg Film dispersabil în cavitatea bucală rivaroxaban**

**Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. Este posibil să fie necesar să-l citiți din nou.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament v-a fost prescris numai dumneavoastră. Nu îl dați altor persoane. Le-ar putea face rău, chiar dacă simptomele lor sunt identice cu ale dumneavoastră.
- Dacă aveți reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Aceasta include orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. A se vedea secțiunea 4.

#### **Ce conține acest prospect**

1. Ce este Svariya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a lua Svariya
3. Cum să luați Svariya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Svariya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Svariya și pentru ce se utilizează**

Svariya conține substanța activă rivaroxaban.

Svariya se utilizează la adulți pentru:

- prevenirea formării cheagurilor de sânge în creier (accident vascular cerebral) și în alte vase de sânge din organism, dacă aveți o formă de ritm cardiac neregulat numită fibrilație atrială non-valvulară.
- tratarea cheagurilor de sânge în venele picioarelor (tromboză venoasă profundă) și în vasele de sânge ale plămânilor (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge ale picioarelor și/sau plămânilor.

Svariya se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și cu greutatea corporală de 30 kg sau mai mult pentru:

- trateze cheagurile de sânge și să prevină reapariția cheagurilor de sânge în venele sau vasele de sânge ale plămânilor, după un tratament inițial de cel puțin 5 zile cu medicamente injectabile utilizate pentru tratarea cheagurilor de sânge.

Svariya aparține unui grup de medicamente numite agenți antitrombotici. Acționează prin blocarea unui factor de coagulare a sângelui (factorul Xa) și, astfel, reduce tendința sângelui de a forma cheaguri.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a lua Svariya**

##### **Nu luați Svariya**

- dacă sunteți alergic la rivaroxaban sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerate în secțiunea 6)
- dacă aveți sângerări excesive
- dacă aveți o boală sau afecțiune la nivelul unui organ al corpului care crește riscul de sângerare gravă (de exemplu, ulcer gastric, leziuni sau sângerări la nivelul creierului, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului sau ochilor)

- dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu, warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), cu excepția cazului în care schimbați tratamentul anticoagulant sau în timp ce primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă
- dacă aveți o boală hepatică care duce la un risc crescut de sângerare
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

**Nu luați Svarya și informați medicul dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

### **Avertismente și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Svarya.

### **Aveți grijă deosebită cu Svarya**

- dacă aveți un risc crescut de sângerare, cum ar fi în următoarele situații:
  - boală renală severă la adulți și boală renală moderată sau severă la copii și adolescenți, deoarece funcția renală poate afecta cantitatea de medicament care acționează în organism
  - dacă luați alte medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui (de exemplu, warfarină, dabigatran, apixaban sau heparină), atunci când schimbați tratamentul anticoagulant sau în timp ce primiți heparină printr-o linie venoasă sau arterială pentru a o menține deschisă (vezi secțiunea „Alte medicamente și Svarya”)
  - tulburări de coagulare
  - hipertensiune arterială foarte ridicată, necontrolată prin tratament medical
  - boli ale stomacului sau intestinului care pot duce la sângerare, de exemplu inflamația intestinelor sau a stomacului sau inflamația esofagului (gâtului), de exemplu din cauza bolii de reflux gastroesofagian (boală în care acidul stomacal urcă în esofag) sau tumori localizate în stomac, intestine, tractul genital sau tractul urinar
  - o problemă cu vasele de sânge din spatele ochilor (retinopatie)
  - o boală pulmonară în care bronhiile sunt dilatate și umplute cu puroi (bronșiectazie) sau sângeri anteriori din plămâni
- dacă aveți o valvă cardiacă protetică
- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o tulburare a sistemului imunitar care determină un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge), informați medicul, care va decide dacă este necesară modificarea tratamentului.
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că tensiunea arterială este instabilă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge din plămâni

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svarya.

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

### **Dacă trebuie să fiți supus unei operații**

- este foarte important să luați Svarya înainte și după operație, exact la orele indicate de medicul dumneavoastră.
- Dacă operația dumneavoastră implică utilizarea unui cateter sau o injecție în coloana vertebrală (de exemplu, pentru anestezie epidurală sau spinală sau pentru reducerea durerii):
  - este foarte important să luați Svarya înainte și după injectare sau îndepărtarea cateterului, exact la orele indicate de medicul dumneavoastră
  - informați imediat medicul dacă simțiți amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor sau aveți probleme cu intestinul sau vezica urinară după terminarea anesteziei, deoarece este necesară îngrijire medicală urgentă.

### **Copii și adolescenți**

Svariya Orodispersible film **nu este recomandat copiilor cu greutatea corporală sub 30 kg.** Nu există suficiente informații privind utilizarea Svariya la copii și adolescenți în indicațiile pentru adulți.

### **Alte medicamente și Svariya**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

- Dacă luați
  - anumite medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), cu excepția cazului în care acestea se aplică numai pe piele
  - comprimate de ketoconazol (utilizate pentru tratarea sindromului Cushing - când organismul produce un exces de cortizol)
  - unele medicamente pentru infecții 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 antagoniști ai vitaminei K, cum ar fi warfarina și acenocumarolul)
  - medicamente antiinflamatoare și analgezice (de exemplu, naproxen sau acid acetilsalicilic)
  - dronedarona, un medicament pentru tratarea ritmului cardiac anormal
  - unele medicamente pentru tratarea depresiei (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN))

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svariya, deoarece efectul Svariya poate fi intensificat. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu acest medicament și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc crescut de a dezvolta ulcere stomacale sau intestinale, acesta poate utiliza și un tratament preventiv împotriva ulcerelor.

- Dacă luați
  - anumite medicamente pentru tratamentul epilepsiei (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
  - sunătoare (*Hypericum perforatum*), un produs pe bază de plante utilizat pentru tratarea depresiei
  - rifampicină, un antibiotic

**Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus, informați medicul** înainte de a lua Svariya, deoarece efectul Svariya poate fi redus. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să fiți tratat cu Svariya și dacă trebuie să fiți ținut sub observație mai atentă.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Svariya dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă există posibilitatea de a rămâne gravidă, utilizați o metodă contraceptivă fiabilă în timpul tratamentului cu Svariya. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, informați imediat medicul dumneavoastră, care va decide cum trebuie tratată.

### **Conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor**

Svariya poate provoca amețeli (efect secundar frecvent) sau leșin (efect secundar mai puțin frecvent) (vezi secțiunea 4, „Reacții adverse posibile”). Nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți cu bicicleta sau să utilizați unelte sau utilaje dacă sunteți afectat(ă) de aceste simptome.

### **Svariya conține macrogolglicerol hidroxistearat și sodiu**

Macrogolglicerol hidroxistearatul poate provoca tulburări stomacale și diaree. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per film orodispersabil, adică este practic „fără sodiu”.

### 3. Cum să luați Svariya

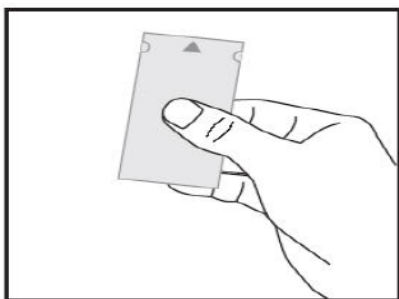
Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a indicat medicul dumneavoastră. Dacă aveți nelămuriri, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Svariya 15 mg și 20 mg film orodispersabile este destinată administrării orale și trebuie administrat împreună cu alimente, cu sau fără apă. Lăsați filmul să se dezintegreze în gură înainte de a înghiți împreună cu saliva.

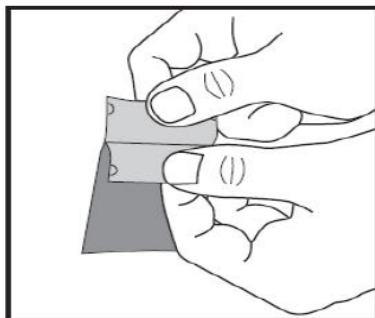
#### Instrucțiuni privind manipularea Svariya

Important: Nu manipulați filmul orodispersabil cu mâinile umede.

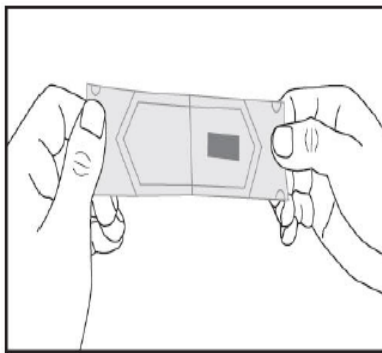
- a) Luați un plic, localizați marcajul în formă de săgeată pe una dintre laturile mai scurte și țineți plicul cu această latură orientată în sus.



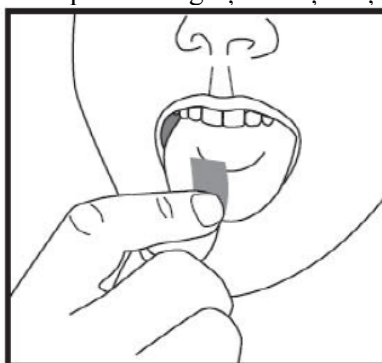
- b) Desprindeți ușor cele două părți ale plicului la marcajul săgeții. Acum puteți ține fiecare parte între degetul mare și arătător, folosind o mână pentru fiecare parte.



- c) Rupeți cu atenție ambele părți ale plicului în direcții opuse până când se separă. Filmul orodispersabilă este acum vizibilă și se află pe una dintre părțile separate ale plicului.



- d) Scoateți filmul orodispersabil cu degetele uscate din plic și puneți-l în gură, direct pe limbă. Se va dispersa rapid, astfel încât să poată fi înghițit cu ușurință.



Filmul orodispersabil trebuie plasat în gură, pe limbă. Gura trebuie să fie goală și degetele uscate înainte de a plasa filmul orodispersabil pe limbă. Trebuie administrat imediat după deschiderea plicului.

### **Cât trebuie să luați**

#### **Adulți**

- Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (accident vascular cerebral) și în alte vase de sânge din organism  
Doza recomandată este de un film orodispersabil Svariya 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme renale, doza poate fi redusă la o folie orodispersabilă Svariya 15 mg o dată pe zi.
- Dacă aveți nevoie de o procedură pentru tratarea vaselor de sânge blocate din inimă (numită intervenție coronariană percutanată - PCI cu inserarea unui stent), există dovezi limitate pentru reducerea dozei la o folie orodispersabilă Svariya 15 mg o dată pe zi (sau la o folie orodispersabilă Svariya 10 mg o dată pe zi în cazul în care rinichii dumneavoastră nu funcționează corect) în plus față de un medicament antiplachetar, cum ar fi clopidogrelul.
- Pentru tratarea cheagurilor de sânge din venele picioarelor și a cheagurilor de sânge din vasele sanguine ale plămânilor și pentru prevenirea reapariției cheagurilor de sânge  
Doza recomandată este de un film orodispersabil Svariya 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. Pentru tratamentul după 3 săptămâni, doza recomandată este de un film orodispersabil Svariya 20 mg o dată pe zi.  
După cel puțin 6 luni de tratament pentru cheaguri de sânge, medicul dumneavoastră poate decide să continue tratamentul cu o folie orodispersabilă de 10 mg o dată pe zi sau o folie orodispersabilă de 20 mg o dată pe zi.  
Dacă aveți probleme renale și luați o folie orodispersabilă Svariya 20 mg o dată pe zi, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza pentru tratamentul după 3 săptămâni la o folie

orodispersabilă Svarya 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 Svarya depinde de greutatea corporală și va fi calculată de medic.

- Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu **greutatea corporală între 30 kg și mai puțin de 50 kg** este de un **Svarya 15 mg film orodispersabil** o dată pe zi.
- Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu **greutatea corporală de 50 kg sau mai mult** este de o **folie orodispersabilă Svarya 20 mg** o dată pe zi.

Luați fiecare doză de Svarya cu o băutură (de exemplu, apă sau suc) în timpul mesei. Luați filmele orodispersabile în fiecare zi, aproximativ la aceeași oră. Luați în considerare setarea unei alarme pentru a vă reaminti.

Pentru părinți sau îngrijitori: vă rugăm să supravegheați copilul pentru a vă asigura că ia întreaga doză.

Deoarece doza de Svarya se bazează pe greutatea corporală, este important să respectați programările la medic, deoarece doza poate fi ajustată în funcție de modificările greutății.

**Nu ajustați niciodată doza de Svarya pe cont propriu.** Medicul va ajusta doza, dacă este necesar.

Nu împărțiți filmul orodispersabil în încercarea de a administra o fracțiune din doza de film orodispersabil. Dacă este necesară o doză mai mică, utilizați forma alternativă de rivaroxaban (granule pentru suspensie orală).

### Dacă scuipați doza sau vomitați

- la mai puțin de 30 de minute după ce ați luat Svarya, luați o nouă doză.
- mai mult de 30 de minute după ce ați luat Svarya, nu luați o nouă doză. În acest caz, luați următoarea doză de Svarya la ora obișnuită.

Contactați medicul dacă vărsați în mod repetat doza sau vomitați după administrarea Svarya.

### Când să luați Svarya

Luați filmul (filmele) orodispersabil(e) în fiecare zi până când medicul vă spune să întrerupeți tratamentul.

Încercați să luați filmul (filmele) orodispersabil(e) la aceeași oră în fiecare zi, pentru a vă ajuta să vă amintiți.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge în creier (accident vascular cerebral) și în alte vase de sânge din organism:

Dacă ritmul cardiac trebuie readus la normal printr-o procedură numită cardioversie, luați Svarya la orele indicate de medicul dumneavoastră.

### Dacă uitați să luați Svarya

#### Adulți, copii și adolescenți:

Dacă luați o filmă orodispersabilă de 20 mg sau o filmă orodispersabilă de 15 mg o dată pe zi și ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de o filmă orodispersabilă într-o singură zi pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea filmă orodispersabilă a doua zi și continuați să luați o filmă orodispersabilă o dată pe zi.

#### Adulți:

Dacă luați o filmă orodispersabilă de 15 mg de două ori pe zi și ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Nu luați mai mult de două filme orodispersabile de 15 mg într-o singură zi. Dacă uitați să luați o doză, puteți lua două filme orodispersabile de 15 mg în același timp, pentru a obține un total de două filme orodispersabile (30 mg) într-o singură zi. A doua zi, trebuie să continuați să luați un film orodispersabil de 15 mg de două ori pe zi.

**Dacă luați mai mult Svarya decât trebuie**

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă ați luat prea multe comprimate orodispersabile Svarya. Administrarea unei doze prea mari de Svarya crește riscul de sângerare.

**Dacă întrerupeți administrarea Svarya**

Nu întrerupeți administrarea Svarya fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece Svarya tratează și previne afecțiuni grave.

Dacă aveți întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși nu toată lumea le prezintă.

La fel ca alte medicamente similare pentru reducerea formării cheagurilor de sânge, Svarya poate provoca sângeri care pot pune viața în pericol. Sângerările excesive pot duce la o scădere bruscă a tensiunii arteriale (șoc). În unele cazuri, sângerarea poate să nu fie evidentă.

**Informați imediat medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Semne de sângerare**

- sângerare în creier sau în interiorul craniului (simptomele pot include dureri de cap, slăbiciune pe o parte a corpului, vărsături, convulsii, scăderea nivelului de conștiență și rigiditate a gâtului. Este o urgență medicală gravă. Solicitați imediat asistență medicală!)
- sângerare prelungită sau excesivă
- slăbiciune excepțională, oboseală, paloare, amețeli, dureri de cap, umflături inexplicabile, dificultăți de respirație, dureri în piept sau angină pectorală

Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație mai atentă sau să schimbe tratamentul.

- **Semne de reacții cutanate severe**

- erupții cutanate intense care se extind, vezicule sau leziuni ale mucoaselor, de exemplu în gură sau ochi (sindromul Stevens-Johnson/necroza epidermică toxică).
- reacție la medicament care provoacă erupții cutanate, febră, inflamație a organelor interne, anomalii sanguine și boli sistemice (sindromul DRESS).

Frecvența acestor reacții adverse este foarte rară (până la 1 din 10.000 de persoane).

- **Semne de reacții alergice severe**

- umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului; dificultăți la înghițire; urticarie și dificultăți de respirație; scădere bruscă a tensiunii arteriale.

Frecvența reacțiilor alergice severe este foarte rară (reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic; poate afecta până la 1 din 10.000 de persoane) și neobișnuită (angioedem și edem alergic; poate afecta până la 1 din 100 de persoane).

**Lista generală a reacțiilor adverse posibile observate la adulți, copii și adolescenți**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reducerea numărului de globule roșii, care poate determina paloarea pielii și poate provoca slăbiciune sau dificultăți de respirație
- sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, sângerări urogenitale (inclusiv sânge în urină și sângerări menstruale abundente), sângerări nazale, sângerări la nivelul gingiilor
- sângerare în ochi (inclusiv sângerare din partea albă a ochilor)
- sângerare în țesuturi sau cavități ale corpului (hematom, vânătăi)
- tuse cu sânge
- sângerare din piele sau sub piele
- sângerare după o operație
- scurgerea de sânge sau lichid din rana chirurgicală
- umflarea membrelor
- durere la nivelul membrelor
- afectarea funcției rinichilor (poate fi observată în urma testelor efectuate de medicul dumneavoastră)
- febră
- dureri de stomac, indigestie, senzație de greață sau vărsături, constipație, diaree
- tensiune arterială scăzută (simptomele pot fi amețeli sau leșin la ridicarea în picioare)
- scăderea forței și energiei generale (slăbiciune, oboseală), dureri de cap, amețeli
- erupții cutanate, mâncărimi ale pielii
- analizele de sânge pot indica o creștere a unor enzime hepatice

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- hemoragie în creier sau în interiorul craniului (vezi mai sus, semne de hemoragie)
- hemoragie într-o articulație, provocând durere și umflături
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, care sunt celule care ajută la coagularea sângelui)
- reacții alergice, inclusiv reacții alergice cutanate
- afectarea funcției hepatice (poate fi observată în testele efectuate de medicul dumneavoastră)
- testele de sânge pot arăta o creștere a bilirubinei, a unor enzime pancreatice sau hepatice sau a numărului de trombocite
- leșin
- stare de rău
- bătăi cardiace mai rapide
- gură uscată
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane)

- sângerare în mușchi
- colestază (scăderea fluxului biliar), hepatită, inclusiv leziuni hepatocelulare (inflamație hepatică, inclusiv leziuni hepatice)
- îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- umflături localizate
- acumularea de sânge (hematom) în zona inghinală ca complicație a procedurii cardiace în care se introduce un cateter în artera piciorului (pseudoanevrism)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10.000 de persoane)

- acumularea de eozinofile, un tip de celule sanguine granulocitare albe care provoacă inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie eozinofilică)

**Nu se cunoaște** (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

- insuficiență renală după o hemoragie severă
- sângerare în rinichi, uneori cu prezența sângelui în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corect (nefropatie asociată cu anticoagulante)

- creșterea presiunii în mușchii picioarelor sau brațelor după o hemoragie, ceea ce duce la durere, umflături, modificări ale sensibilității, amorțeală sau paralizie (sindrom de compartiment după o hemoragie)

#### Reacții adverse la copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse observate la copii și adolescenți tratați cu Svarya au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost în principal de severitate ușoară până la moderată.

Efecte secundare observate mai frecvent la copii și adolescenți:

#### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de cap
- febră
- sângerări nazale
- vărsături

#### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi cardiace accelerate
- analizele de sânge pot indica o creștere a bilirubinei (pigment biliar)
- trombocitopenie (număr scăzut de trombocite, celule care ajută la coagularea sângelui)
- sângerări menstruale abundente

#### **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- analizele de sânge pot indica o creștere a unei subcategorii de bilirubină (bilirubină directă, pigment biliar)

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacții adverse, discutați cu medicul sau farmacistul dumneavoastră. Aceasta include orice reacții adverse posibile care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Prin raportarea reacțiilor adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum să păstrați Svarya**

Păstrați acest medicament la loc ferit de ochii și la îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este menționată pe cutie și pe fiecare plic EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentul trebuie păstrat în ambalajul original și nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Nu aruncați medicamentele în apa uzată sau în deșeurile menajere. Adresați-vă farmacistului pentru a afla cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor contribui la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Svarya**

- Substanța activă este Rivaroxaban
- Celelalte ingrediente sunt
- celuloză microcristalină, hipromeloză, povidonă K30, macrogolglicerol hidroxistearat, laurilsulfat de sodiu, sucraloză, maltodextrină, oxid roșu de fer, aromă de mentă, trietil citrat,, glicerol.

### **Cum arată Svarya și conținutul ambalajului**

Svarya 15 mg și 20 mg film orodispersabil este un film subțire, de culoare roșu deschis, de formă dreptunghiulară, care se dizolvă în gură

Fiecare film orodispersabil este ambalat într-un ambalaj laminat cu 4 straturi (adică hârtie/PET/Al/PE-pliculeț).

Dimensiunea ambalajului

10 filme orodispersabile

30 filme orodispersabile

Este posibil ca nu toate dimensiunile ambalajului să fie comercializate.

### **Titularul autorizației de introducere pe piață și producătorul**

#### Titularul autorizației de introducere pe piață

Koanaa Healthcare Spain, S.L.  
Carretera Nacional 340,  
numărul 122, 4º 4a,  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),  
Spania

#### Producător

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal, Austria  
Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al titularului autorizației de introducere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /  
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

**Această prospect a fost revizuită ultima dată în {xxxx}.**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>