UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: RIVASON-10	Market: Francophone	Mfg. Location: Unit-3

RIVASON-10

RIVASON-10

Utilisation de cette notice réservée aux professionnels de santé homologués, hôpitaux, laboratoires ou utlisateurs du produit

Notice : Information de l'utilisateur

RIVASON-10

RIVASON-10
Rivaroxaban Ph. Eur. 10 mg comprimé
Chaque comprimé pelliculé contient :
Rivaroxaban Ph. Eur 10 mg
Excipients q.s.
Couleur : Oxyde de fer rouge et dioxyde de titane Ph. Eur.

Liste des excipients
Cellulose microcristalline, Lactose monohydraté, Croscarmellose sodique, Hypromellose, Laurilsulfate de sodium, Eau purifiée
Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium, Opadry rose (04F540031), Eau purifiée
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 28,090 mg de lactose monohydraté.

Forme pharmaceutique
RIVASON-10 :
Comprimé pelliculé, rouge claire, rond, biconvexe, gravé « C5 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Pharmacodynamique
Classe pharmacothérapeutique :
Agents antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa.
Mécanisme d'action :
Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.
Pharmacodynamique
Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain. Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban (r = 0,98), lorsque la Néoplastine est utilisée comme réactif. Des résultats différents pourraient être observés avec d'autres réactifs. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants.
Pharmacocinétique
Absorption
Le rivaroxaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (Cmax) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 2,5 mg et le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas.
L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'AUC ou la Cmax du rivaroxaban pris à une dose de 2,5 mg et de 10 mg.
En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de rivaroxaban ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'AUC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de rivaroxaban 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas.
Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont pratiquement linéaires jusqu'à la dose de 15 mg par jour en cas de prise à jeun. Pris avec des aliments, les comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg ont présenté des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution, de ce fait la biodisponiblité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose.
Biodisponiblité

La biodisponibilité (ASC et Cmax) d'un comprimé entier de 20 mg de rivaroxaban et la biodisponibilité d'un comprimé écrasé, de même dosage, mélangé à de la compote de pommes et administré par voie orale ou mis en suspension dans de l'eau, puis administré au moyen d'une sonde gastrique et suivi d'un repas liquide, sont comparables.
Étant donné que le profil pharmacocinétique du rivaroxaban est prévisible et proportionnel à la dose, les données de biodisponibilité issues de cette étude peuvent probablement être extrapolées aux doses inférieures de rivaroxaban.
Distribution
Le niveau de liaison avec les protéines plasmatiques chez les adultes est élevé, environ 92% à 95%, la liaison se faisant essentiellement avec l'albumine sérique. Le volume de distribution est modéré : le Véq. est d'environ 50 litres.
Biotransformation et Élimination
Chez les adultes, sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, 2/3 environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion rénale active.
La métabolisation du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP. La dégradation par oxydation de la fraction morpholinone et l'hydrolyse des liaisons amides sont les principaux points de biotransformation. D'après les études *in vitro*, le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine-P) et BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance au cancer du sein).
Indications
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
Posologie et mode d'administration
Posologie
Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes :
La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour.
Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez les adultes
La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP.
Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP.

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	Jours 1 – 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois par jour ou20 mg une fois par jour	10 mg ou 20 mg

En cas d'oubli d'une dose de rivaroxaban pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée.
Relais des anti-vitamine K (AVK) par rivaroxaban
• *Prévention des AVC et des embolies systémiques :* le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par rivaroxaban doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est ≤ 3,0.
• *Traitement d'une TVP, d'une EP et prévention des récidives chez les adultes et traitements des ETEV et prévention des récidives dans la population pédiatrique :* le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par rivaroxaban doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5.
Lors du passage des AVK à rivaroxaban, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de rivaroxaban. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de rivaroxaban et ne doit donc pas être utilisé.
Relais de rivaroxaban par les anti-vitamine K (AVK)
Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de rivaroxaban par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que rivaroxaban peut contribuer à l'élévation de l'INR.
En cas de relais de rivaroxaban par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément rivaroxaban et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban et avant la dose suivante. Une fois le traitement par rivaroxaban interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban.
Relais des anticoagulants parentéraux par rivaroxaban
Chez les patients adultes et pédiatriques recevant un anticoagulant parentéral, arrêtez l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par rivaroxaban 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.).
Relais de rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
Arrêtez rivaroxaban et administrez la première dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.
Populations particulières
Insuffisance rénale
Adultes
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, rivaroxaban doit donc être utilisé avec prudence.
L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les posologies recommandées sont les suivantes :
• Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour.
• Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique.
Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire.
Insuffisance hépatique
L'utilisation de rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique.
Personnes âgées
Aucun ajustement posologique.
Poids
Aucun ajustement posologique pour les adultes. Pour les patients pédiatriques, la dose est déterminée en fonction du poids corporel.
Sexe
Aucun ajustement posologique.
Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication de prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de rivaroxaban n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans dans des indications autres que le traitement des ETEV et la prévention des récidives sous forme d'ETEV.
Mode d'administration :
Adultes
RIVASON est pour usage par voie orale.
Les comprimés doivent être pris au cours des repas.
Ecrasement des comprimés
Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de rivaroxaban peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments.
Le comprimé écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique.
Enfants et adolescents pesant plus de 50 kg
Rivaroxaban est pour usage par voie orale.
Il doit être conseillé au patient d'avaler le comprimé avec un liquide. Le comprimé peut également être pris avec de la nourriture. Les comprimés doivent être pris à intervalles d'environ 24 heures.
Le comprimé ne doit pas être divisé dans le but d'administrer une partie de dose du comprimé.
Ecrasement des comprimés
Les doses de 15 mg ou de 20 mg de rivaroxaban peuvent être préparées en écrasant le comprimé de 15 mg ou 20 mg et en le mélangeant avec de l'eau ou de la compote de pomme immédiatement avant l'utilisation et l'administration par voie orale.
Contre-indications
RIVASON ne doit pas être pris dans les cas suivants :
• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
• Saignement évolutif cliniquement significatif.
• Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
• Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.
• Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.
• Grossesse et allaitement.
Mise en garde spéciales et précautions d'emploi
Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.
Risque hémorragique
Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par rivaroxaban doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. rivaroxaban doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par rivaroxaban doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.
Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par le rivaroxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.
Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement.
Toute chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.
Bien que le traitement par le rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence.
Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère chez des patients adultes (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées (d'un facteur 1,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 mL/min. L'utilisation de rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min.
Interaction avec d'autres médicaments
L'utilisation de rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, par ex.). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif (d'un facteur 2,6 en moyenne), ce qui peut majorer le risque de saignement. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants recevant de façon concomitante un traitement systémique par de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp.
Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique et les anti-agrégants plaquettaires ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé.
Autres facteurs de risque hémorragique
Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque accru de saignement tel que syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, hypertension artérielle sévère non contrôlée, maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par ex. maladie inflammatoire chronique des intestins, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien), rétinopathie vasculaire, bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.
Patients porteurs de valves artificielles
Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez les patients ayant subi récemment un remplacement de valve aortique par voie transcathéter (RVAT). La sécurité et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.
Patients présentant un syndrome des antiphospholipides
Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides.
Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire
RIVAROXABAN n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.
Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponction lombaire ou péridurale répétée ou traumatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques apparaissent, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin doit évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 20 mg dans ces situations.
Afin de réduire le risque potentiel de saignement lors de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par le rivaroxaban, le profil pharmacocinétique de ce dernier doit être pris en compte. Il est préférable de réaliser la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire lorsque l'effet anticoagulant du rivaroxaban est estimé faible. Cependant, le délai précis pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu et il convient d'évaluer ce délai par rapport à l'urgence d'une procédure diagnostique.
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques générales, avant le retrait d'un cathéter péridural, il doit s'écouler au moins 2 fois la demi-vie du produit, c.-à-d. chez les patients adultes jeunes, au moins 18 heures et, chez les patients âgés, au moins 26 heures depuis la dernière prise de rivaroxaban.
Après le retrait du cathéter, au moins 6 heures doivent s'écouler avant l'administration de la dose suivante de rivaroxaban.
En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.
Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales
Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est requise, le traitement par rivaroxaban 20 mg doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.
Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.
Le traitement par rivaroxaban doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait pu être obtenue, telle que déterminée par le médecin.
Personnes âgées
Le risque hémorragique peut augmenter avec l'âge.
Réactions cutanées
Pendant la période de surveillance post-commercialisation du rivaroxaban, des réactions cutanées graves, incluant des syndromes de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique et des syndromes de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), ont été signalées lors de l'utilisation du rivaroxaban. Le risque d'apparition de ces réactions chez les patients semble être plus élevé en début de traitement : dans la majorité des cas, la réaction survient dans les premières semaines de traitement. Le rivaroxaban doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée sévère (par ex : une éruption diffuse, intense et/ou bulleuse) ou de tout autre signe d'hypersensibilité accompagné de lésions des muqueuses.
Informations concernant les excipients
rivaroxaban contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp
L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour) ou de ritonavir (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,6 fois / 2,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,7 fois / 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban pouvant entraîner un risque majoré de saignement. L'utilisation de rivaroxaban n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp.
Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban.
L'interaction avec la clarithromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
L'érythromycine (500 mg trois fois par jour), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'ASC et de la Cmax moyenne du rivaroxaban L'interaction avec l'érythromycine semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque.
Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, l'érythromycine (500 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 1,8 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a entraîné une augmentation de 2,0 fois la valeur moyenne de l'ASC et une augmentation de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban par comparaison aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'effet de l'érythromycine s'additionne à celui de l'insuffisance rénale.
Le fluconazole (400 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. L'interaction avec le fluconazole semble ne pas être cliniquement pertinente chez la plupart des patients mais pourrait être potentiellement significative chez les patients à haut risque. (Pour les patients insuffisants rénaux.
Anticoagulants
Après administration concomitante d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet additif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.
AINS/anti-agrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban (15 mg) et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.
Aucune interaction pharmacocinétique avec le rivaroxaban (15 mg) n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-groupe de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-sélectine ou du récepteur GPIIb/IIIa.
ISRS/IRSN
Comme avec les autres anticoagulants, il est possible que les patients soient exposés à un risque accru de saignement en cas d'utilisation simultanée d'ISRS ou d'IRSN en raison des effets rapportés de ces médicaments sur les plaquettes. Lors de leur utilisation concomitante au cours du programme clinique du rivaroxaban, des taux numériquement supérieurs d'événements hémorragiques majeurs ou de saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés dans tous les groupes de traitement.
Warfarine
Le passage de la warfarine, un anti-vitamine K (INR de 2,0 à 3,0) au rivaroxaban (20 mg) ou du rivaroxaban (20 mg) à la warfarine (INR de 2,0 à 3,0) a entraîné une augmentation du temps de Quick/INR (Néoplastine) au-delà d'un effet purement additif (des INR individuels allant jusqu'à 12 peuvent être observés), alors que les effets sur le TCA, sur l'inhibition de l'activité du facteur Xa et sur l'ETP (Endogenous Thrombin Potential) ont été additifs.
Si les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban doivent être testés pendant la période de relais, l'activité anti-facteur Xa, le PiCT et le Heptest peuvent être utilisés, ces tests n'ayant pas été affectés par la warfarine. Dès le quatrième jour après la dernière dose de warfarine, tous les tests (y compris le TQ, le TCA, l'inhibition de l'activité du facteur Xa et l'ETP) ont reflété uniquement les effets du rivaroxaban.
Si les effets pharmacodynamiques de la warfarine doivent être testés pendant la période de relais, la mesure de l'INR peut être utilisée à la Cmin du rivaroxaban (24 heures après la prise précédente du rivaroxaban), ce test n'étant affecté que de façon minime par le rivaroxaban pendant cette période.
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la warfarine et le rivaroxaban.
Inducteurs du CYP3A4
L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4, a entraîné une diminution d'environ 50% de l'ASC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (Hypericum perforatum), par ex.) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. En conséquence, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.
Autres traitements concomitants
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP 3A4), de digoxine (substrat de la P-gp), d'atorvastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) ou d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons).
Effets sur les analyses de laboratoire
Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par ex.) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban.
Grossesse et allaitement
Grossesse
La sécurité et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, le risque potentiel de saignement et le passage de la barrière placentaire par le rivaroxaban, rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse *Allaitement*
La sécurité et l'efficacité de rivaroxaban n'ont pas été établies chez les mères allaitantes. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, rivaroxaban est contre-indiqué pendant l'allaitement. Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise de rivaroxaban
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
RIVASON a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des syncopes (fréquence : peu fréquent) et des sensations vertigineuses (fréquence : fréquent) ont été rapportés. Les patients présentant ces effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.
Effets indésirables
Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.
Comme les autres médicaments du même type visant à réduire la formation de caillots sanguins, rivaroxaban peut provoquer des saignements pouvant éventuellement mettre la vie du patient en danger. Un saignement excessif peut entraîner une chute soudaine de la pression artérielle (choc). Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être apparents.
Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :
Signe de saignement :
• Saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne (les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une faiblesse d'un côté du corps, des vomissements, des convulsions, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.Il s'agit d'une urgence médicale grave.
• Saignement abondant ou prolongé.
• Sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête, gonflement inexpliqué, essoufflement, douleur dans la poitrine ou angine de poitrine.
• Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

Signe de réactions cutanées sévères :
Une éruption cutanée intense et diffuse, des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple : dans la bouche ou les yeux (syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique).
Une réaction médicamenteuse provoquant éruption cutanée, fièvre, inflammation des organes internes, anomalies hématologiques et maladie systémique (syndrome DRESS).
La fréquence de ces effets indésirables est très rare (jusqu'à une personne sur 10 000).
Signes de réactions allergiques sévères :
Gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler; urticaire et difficultés respiratoires; chute brutale de la pression artérielle.
Les fréquences de ces réactions allergiques sévères sont très rares (réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique; pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000) et peu fréquentes (Œdème de Quincke et œdème allergique; pouvant toucher 1 personne sur 100).
Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
• Diminution du nombre de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement ;
• Saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement urogénital (y compris sang dans les urines et menstruations (règles) plus abondantes), saignement de nez, saignement des gencives ;
• Saignement dans les yeux (y compris saignement au niveau du blanc de l'œil) ;
• Saignement des tissus ou saignement interne (hématome, bleus) ;
• Toux avec expectoration (crachat) de sang ;
• Saignement au niveau de la peau ou sous la peau ;
• Saignement suite à une intervention chirurgicale ;
• Suintement ou saignement au niveau de la plaie chirurgicale ;
• Gonflement des membres et douleur dans les membres ;
• Altération du fonctionnement des reins
• Fièvre ;
• Douleur à l'estomac, indigestion, envie de vomir ou vomissements, constipation, diarrhée
• Dression artérielle basse (les symptômes pouvant être des sensations vertigineuses ou un évanouissement lors du passage en position debout) ;
• Diminution de la vivacité (faiblesse, fatigue), mal de tête, sensations vertigineuses ;
• Eruption cutanée, démangeaisons ;
• Possible élévation de certaines enzymes du foie lors des analyses de sang.
Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
• Saignement dans le cerveau ou à l'intérieur du crâne ;
• Saignement au niveau d'une articulation entraînant douleur et gonflement ;
• Thrombopénie (faible taux de plaquettes, qui sont les cellules qui permettent au sang de coaguler) ;
• Réactions allergiques, y compris réactions allergiques au niveau de la peau ;
• Altération du fonctionnement du foie (pouvant se voir sur les analyses demandées par votre médecin) ;
• Possible élévation de la bilirubine, de certaines enzymes du pancréas ou du foie ou du nombre de plaquettes lors des analyses de sang ;
• Evanouissement, Malaise général, Accélération des battements cardiaques, Bouche sèche
• Urticaire.
Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)
• Saignement dans un muscle ;
• Cholestase (diminution de l'écoulement biliaire), hépatite dont lésion hépatocellulaire (inflammation du foie dont lésion du foie) ;
• Coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse) ;
• Gonflement localisé ;
• Accumulation de sang (hématome) dans l'aine en complication d'une intervention cardiaque consistant à introduire un cathéter au niveau de l'artère de la jambe (pseudo-anévrisme).
Fréquence indéterminée (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
• Insuffisance rénale suite à un saignement sévère ;
• Augmentation de la pression dans les muscles des jambes ou des bras après un saignement, entraînant des douleurs, des gonflements, une modification de la sensibilité, un engourdissement ou une paralysie (syndrome de compression des loges faisant suite à un saignement).
Surdosage et traitement
Chez les adultes, de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés. A des doses suprathérapeutiques de 50 mg ou plus de rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu chez les adultes.
Un agent de réversion spécifique (andexanet alpha) permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban est disponible pour les adultes, mais son utilisation n'est pas établie chez les enfants (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'andexanet alpha). L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.
Prise en charge des saignements
En cas de survenue d'une complication à type de saignement chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban doit être différée ou le traitement doit être interrompu, si nécessaire. La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures chez les adultes. La demi-vie chez les enfants, qui est estimée selon des approches de modélisation de la population pharmacocinétique (popPK), est plus courte (. La prise en charge doit être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère, par ex.), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.
Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration soit d'un agent de réversion spécifique des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alpha), permettant de contrer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, soit d'un agent procoagulant spécifique, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r-FVIIa), doit être envisagée. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces médicaments chez les adultes et chez les enfants traités par le rivaroxaban est très limitée. Cette recommandation est également basée sur des données non cliniques limitées..
Présentation
Une plaquette en aluminium-PVC/PVDC contenant 14 comprimés dans une boîte en carton.
Précautions particulières de conservation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Gardez le médicament hors de portée des enfants.
Conditions de prescription et de délivrance
Liste-I Uniquement sur ordonnance.

Laboratoire Titulaire d'AMM /Fabricant en Inde:
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
C-7/8/9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta.-Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

Date de dernière révision du texte : Juin 2024

02 222 1774 01

650 mm

290 mm
Front

Size: 650 x 290 mm
Colour: P P Black C
Pharmacode: XXX

Do not print Outline

DATE: 26/06/2024 VERSION:01
DATE: 24/06/2024 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code: 02 222 1774 01 | Open Size: 650 x 290 mm | Close Size: 30 x 51 mm | Floding Condition: Folded | Type of Paper: Bible

GSM of Paper: 40 gsm | Colour of Paper: White | Colour of Matter: P P Black C | Pharmacode: N.A. | Any other special process: N.A.

Old Artwork Code: 02 222 1774 00 | Old Pharmacode: 764 | Reference Change Control no.: N.A. | of Plant: N.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :					
Name :					
Designation :					
Department :					

ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: RIVASON-10	**Market:** Francophone	**Mfg. Location:** Unit-3

650 mm

Use of this notice reserved for approved health professionals, hospitals, laboratories or users of the product
Notice: User information

RIVASON-10

RIVASON-10
Rivaroxaban Tablets Ph. Eur. 10 mg
Each film coated tablet contains:
Rivaroxaban Ph. Eur ..... 10 mg
Excipients ..... q.s.
Colour: Titanium dioxide Ph. Eur., Iron Oxide Red

List of excipients
Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Sodium larylsulfatase, Purified water, anhydrous colloidal silica, Magnesium stearate, Opadry Pink (04F540031), Purified water
Excipient with notable effect: Each tablet contains 28,090 mg of lactose monohydrate.

Product description
RIVASON-10:
Film-coated tablet, light red, round, biconvex, debossed "C5" on one side and plain on the other side.

Pharmacodynamics
Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01.
Mechanism of action:
Rivaroxaban is a highly selective direct factor Xa inhibitor with oral bioavailability. Inhibition of factor Xa interrupts the intrinsic and extrinsic pathway of the blood coagulation cascade, inhibiting both thrombin formation and development of thrombi. Rivaroxaban does not inhibit thrombin (activated factor II) and no effects on platelets have been demonstrated.
Pharmacodynamic effects:
Dose-dependent inhibition of factor Xa activity was observed in humans. Prothrombin time (PT) is influenced by rivaroxaban in a dose dependent way with a close correlation to plasma concentrations (r value equals 0.98) if Neoplastin is used for the assay. Other reagents would provide different results. The readout for PT is to be done in seconds, because the INR is only calibrated and validated for coumarins and cannot be used for any other anticoagulant.

Pharmacokinetics
Absorption
Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 2 - 4 hours after tablet intake.
Oral absorption of rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high (80 - 100%) for the 2.5 mg and 10 mg tablet dose, irrespective of fasting/fed conditions. Intake with food does not affect rivaroxaban AUC or C_{max} at the 2.5 mg and 10 mg dose.
Due to a reduced extent of absorption an oral bioavailability of 66% was determined for the 20 mg tablet under fasting conditions. When Rivaroxaban 20 mg tablets are taken together with food increases in mean AUC by 39% were observed when compared to tablet intake under fasting conditions, indicating almost complete absorption and high oral bioavailability. Rivaroxaban 15 mg and 20 mg are to be taken with food.
Rivaroxaban pharmacokinetics are approximately linear up to about 15 mg once daily in fasting state. Under fed conditions Rivaroxaban 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets demonstrated dose-proportionality. At higher doses rivaroxaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability and decreased absorption rate with increased dose
Bioavailability
(AUC and Cmax) was comparable for 20 mg rivaroxaban administered orally as a crushed tablet mixed in apple puree, or suspended in water and administered via a gastric tube followed by a liquid meal, compared to a whole tablet. Given the predictable, dose-proportional pharmacokinetic profile of rivaroxaban, the bioavailability results from this study are likely applicable to lower rivaroxaban doses.
Distribution
Plasma protein binding in humans is high at approximately 92% to 95%, with serum albumin being the main binding component. The volume of distribution is moderate with Vss being approximately 50 litres.
Biotransformation and elimination
Of the administered rivaroxaban dose, approximately 2/3 undergoes metabolic degradation, with half then being eliminated renally and the other half eliminated by the faecal route. The final 1/3 of the administered dose undergoes direct renal excretion as unchanged active substance in the urine, mainly via active renal secretion.
Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms. Oxidative degradation of the morpholinone moiety and hydrolysis of the amide bonds are the major sites of biotransformation. Based on in vitro investigations rivaroxaban is a substrate of the transporter proteins P-gp (P-glycoprotein) and Bcrp (breast cancer resistance protein).

Indication
Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults.

Recommended dose
The recommended dose for the initial treatment of acute DVT or PE is 15 mg twice daily for the first three weeks followed by 20 mg once daily for the continued treatment and prevention of recurrent DVT and PE.
Short duration of therapy (at least 3 months) should be considered in patients with DVT or PE provoked by major transient risk factors (i.e. recent major surgery or trauma). Longer duration of therapy should be considered in patients with provoked DVT or PE not related to major transient risk factors, unprovoked DVT or PE, or a history of recurrent DVT or PE.
When extended prevention of recurrent DVT and PE is indicated (following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE), the recommended dose is 10 mg once daily. In patients in whom the risk of recurrent DVT or PE is considered high, such as those with complicated comorbidities, or who have developed recurrent DVT or PE on extended prevention with Rivaroxaban 10 mg once daily, a dose of Rivaroxaban 20 mg once daily should be considered.
The duration of therapy and dose selection should be individualised after careful assessment of the treatment benefit against the risk for bleeding.

	Time Period	Dosing schedule	Total daily dose
Treatment and prevention of recurrent DVT and PE	Day 1-21	15 mg twice daily	30 mg
	Day 22 onwards	Day 22 onwards	20 mg
Prevention of recurrent DVT and PE	Following completion of at least 6 months therapy for DVT or PE	10 mg once daily or 20 mg once daily	10 mg ou 20 mg

The 4-week treatment initiation pack of Rivaroxaban is dedicated to patients who will transition from 15 mg twice daily to 20 mg once daily from Day 22 onwards.
For patients with moderate or severe renal impairment where the decision has been taken for 15 mg once daily from Day 22 onwards, other pack sizes only containing 15 mg film-coated tablets are available.
If a dose is missed during the 15 mg twice daily treatment phase (day 1 - 21), the patient should take Rivaroxaban immediately to ensure intake of 30 mg Rivaroxaban per day. In this case two 15 mg tablets may be taken at once. The patient should continue with the regular 15 mg twice daily intake as recommended on the following day.
If a dose is missed during the once daily treatment phase, the patient should take Rivaroxaban immediately, and continue on the following day with the once daily intake as recommended. The dose should not be doubled within the same day to make up for a missed dose.
Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Rivaroxaban
For patients treated for DVT, PE and prevention of recurrence, VKA treatment should be stopped and Rivaroxaban therapy should be initiated once the International Normalised Ratio (INR) is ≤ 2.5.
When converting patients from VKAs to Rivaroxaban, INR values will be falsely elevated after the intake of Rivaroxaban. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Rivaroxaban, and therefore should not be used.
Converting from Rivaroxaban to Vitamin K antagonists (VKA)
There is a potential for inadequate anticoagulation during the transition from Rivaroxaban to VKA. Continuous adequate anticoagulation should be ensured during any transition to an alternate anticoagulant. It should be noted that Rivaroxaban can contribute to an elevated INR. In patients converting from Rivaroxaban to VKA, VKA should be given concurrently until the INR is ≥ 2.0. For the first two days of the conversion period, standard initial dosing of VKA should be used followed by VKA dosing, as guided by INR testing. While patients are on both Rivaroxaban and VKA the INR should not be tested earlier than 24 hours after the previous dose but prior to the next dose of Rivaroxaban. Once Rivaroxaban is discontinued INR testing may be done reliably at least 24 hours after the last dose.
Converting from parenteral anticoagulants to Rivaroxaban
For patients currently receiving a parenteral anticoagulant, discontinue the parenteral anticoagulant and start Rivaroxaban 0 to 2 hours before the time that the next scheduled administration of the parenteral medicinal product (e.g. low molecular weight heparins) would be due or at the time of discontinuation of a continuously administered parenteral medicinal product (e.g. intravenous unfractionated heparin).
Converting from Rivaroxaban to parenteral anticoagulants
Give the first dose of parenteral anticoagulant at the time the next Rivaroxaban dose would be taken.
Special populations
Renal impairment
Limited clinical data for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 - 29 ml/min) indicate that rivaroxaban plasma concentrations are significantly increased. Therefore, Rivaroxaban is to be used with caution in these patients. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
In patients with moderate (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) or severe (creatinine clearance 15-29 ml/min) renal impairment the following dose recommendations apply:
For the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE: patients should be treated with 15 mg twice daily for the first 3 weeks. Thereafter, when the recommended dose is 20 mg once daily, a reduction of the dose from 20 mg once daily to 15 mg once daily should be considered if the patient's assessed risk for bleeding outweighs the risk for recurrent DVT and PE. The recommendation for the use of 15 mg is based on PK modelling and has not been studied in this clinical setting.
When the recommended dose is 10 mg once daily, no dose adjustment from the recommended dose is necessary.
No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 - 80 ml/min).
Hepatic impairment
Rivaroxaban is contraindicated in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C.
Elderly population
No dose adjustment
Body weight
No dose adjustment for adults
Gender
No dose adjustment
Paediatric population
Rivaroxaban treatment initiation pack should not be used in children aged 0 to 18 years because it is specifically designed for treatment of adult patients and is not appropriate for use in paediatric patients.
Method of administration
Rivaroxaban is for oral use.
The tablets are to be taken with food.
Crushing of tablets
For patients who are unable to swallow whole tablets, Rivaroxaban tablet may be crushed and mixed with water or apple puree immediately prior to use and administered orally. After the administration of crushed Rivaroxaban 15 mg or 20 mg film-coated tablets, the dose should be immediately followed by food. The crushed tablet may also be given through gastric tubes.

Contraindication
Hypersensitivity to the active substance.
Active clinically significant bleeding.
Lesion or condition, if considered to be a significant risk for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.
Concomitant treatment with any other anticoagulants, *e.g.* unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter.
Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk including cirrhotic patients with Child Pugh B and C.
Pregnancy and breast-feeding.

Warnings and precautions
Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.
Haemorrhagic risk
As with other anticoagulants, patients taking Rivaroxaban are to be carefully observed for signs of bleeding. It is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of haemorrhage. Rivaroxaban administration should be discontinued if severe haemorrhage occurs.
Several sub-groups of patients, as detailed below, are at increased risk of bleeding. These patients are to be carefully monitored for signs and symptoms of bleeding complications and anaemia after initiation of treatment.
Any unexplained fall in haemoglobin or blood pressure should lead to a search for a bleeding site.
Although treatment with rivaroxaban does not require routine monitoring of exposure, rivaroxaban levels measured with a calibrated quantitative antifactor Xa assay may be useful in exceptional situations where knowledge of rivaroxaban exposure may help to inform clinical decisions, e.g. overdose and emergency surgery.
Renal impairment
In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) rivaroxaban plasma levels may be significantly increased (1.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk. Rivaroxaban is to be used with caution in patients with creatinine clearance 15 - 29 ml/min. Use is not recommended in patients with creatinine clearance < 15 ml/min.
Rivaroxaban should be used with caution in patients with renal impairment concomitantly receiving other medicinal products which increase rivaroxaban plasma concentrations.
Interaction with other medicinal products
The use of Rivaroxaban is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics (such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole) or HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir). These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp and therefore may increase rivaroxaban plasma concentrations to a clinically relevant degree (2.6 fold on average) which may lead to an increased bleeding risk.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with medicinal products affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), acetylsalicylic acid and platelet aggregation inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). For patients at risk of ulcerative gastrointestinal disease an appropriate prophylactic treatment may be considered.
Other haemorrhagic risk factors
As with other antithrombotics, rivaroxaban is not recommended in patients with an increased bleeding risk such as: congenital or acquired bleeding disorders, uncontrolled severe arterial hypertension, other gastrointestinal disease without active ulceration that can potentially lead to bleeding complications (e.g. inflammatory bowel disease, oesophagitis, gastritis and gastroesophageal reflux disease), vascular retinopathy, bronchiectasis or history of pulmonary bleeding.
Patients with prosthetic valves
Rivaroxaban should not be used for thromboprophylaxis in patients having recently undergone transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Safety and efficacy of
Patients with antiphospholipid syndrome
Direct acting Oral Anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome.
Haemodynamically unstable PE patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy
Rivaroxaban is not recommended as an alternative to unfractionated heparin in patients with pulmonary embolism who are haemodynamically unstable or may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy.
Spinal/epidural anaesthesia or puncture
When neuraxial anaesthesia (spinal/epidural anaesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal haematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting haemostasis. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g. numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis. There is no clinical experience with the use of 15 mg or 20 mg rivaroxaban in these situations.
To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of rivaroxaban and neuraxial (epidural/spinal) anaesthesia or spinal puncture, consider the pharmacokinetic profile of rivaroxaban. Placement or removal of an epidural catheter or lumbar puncture is best performed when the anticoagulant effect of rivaroxaban is estimated to be low. If traumatic puncture occurs the administration of rivaroxaban is to be delayed for 24 hours.
Dosing recommendations before and after invasive procedures and surgical intervention
If an invasive procedure or surgical intervention is required, Rivaroxaban 15 mg/ Rivaroxaban 20 mg should be stopped at least 24 hours before the intervention, if possible and based on the clinical judgement of the physician. If the procedure cannot be delayed the increased risk of bleeding should be assessed against the urgency of the intervention. Rivaroxaban should be restarted as soon as possible after the invasive procedure or surgical intervention provided the clinical situation allows and adequate haemostasis has been established as determined by the treating physician.
Elderly population
Increasing age may increase haemorrhagic risk.
Dermatological reactions
Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban. Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first weeks of treatment. Rivaroxaban should be discontinued at the first appearance of a severe skin rash (e.g. spreading, intense and/or blistering), or any other sign of hypersensitivity in conjunction with mucosal lesions.
Information about excipients
Rivaroxaban contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
CYP3A4 and P-gp inhibitors
Co-administration of rivaroxaban with ketoconazole (400 mg once a day) or ritonavir (600 mg twice a day) led to a 2.6 fold / 2.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.7 fold / 1.6 fold increase in mean rivaroxaban C_{max}, with significant increases in pharmacodynamic effects which may lead to increased bleeding risk. Therefore, the use of Rivaroxaban is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors. These active substances are strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp.
Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong *CYP3A4 inhibitor* and moderate *P-gp inhibitor*, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max}. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max}. The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in Cmax when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment.
Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max}. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.
Anticoagulants
After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with rivaroxaban (10 mg single dose) an additive effect on anti-factor Xa activity was observed without any additional effects on clotting tests (PT, aPTT). Enoxaparin did not affect the pharmacokinetics of rivaroxaban.
Due to the increased bleeding risk care is to be taken if patients are treated concomitantly with any other anticoagulants.
NSAIDs/platelet aggregation inhibitors
No clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of rivaroxaban (15 mg) and 500 mg naproxen. Nevertheless, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response.
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with 500 mg acetylsalicylic acid.
Clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg maintenance dose) did not show a pharmacokinetic interaction with rivaroxaban (15 mg) but a relevant increase in bleeding time was observed in a subset of patients which was not correlated to platelet aggregation, P-selectin or GPIIb/IIIa receptor levels.
Care is to be taken if patients are treated concomitantly with NSAIDs (including acetylsalicylic acid) and platelet aggregation inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk.
SSRIs/SNRIs
As with other anticoagulants the possibility may exist that patients are at increased risk of bleeding in case of concomitant use with SSRIs or SNRIs due to their reported effect on platelets.
Warfarin
Converting patients from the vitamin K antagonist warfarin (INR 2.0 to 3.0) to rivaroxaban (20 mg) or from rivaroxaban (20 mg) to warfarin (INR 2.0 to 3.0) increased prothrombin time/INR (Neoplastin) more than additively (individual INR values up to 12 may be observed), whereas effects on aPTT, inhibition of factor Xa activity and endogenous thrombin potential were additive.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of rivaroxaban during the conversion period, anti-factor Xa activity, PiCT, and Heptest can be used as these tests were not affected by warfarin. On the fourth day after the last dose of warfarin, all tests (including PT, aPTT, inhibition of factor Xa activity and ETP) reflected only the effect of rivaroxaban.
If it is desired to test the pharmacodynamic effects of warfarin during the conversion period, INR measurement can be used at the C_{max} of rivaroxaban (24 hours after the previous intake of rivaroxaban) as this test is minimally affected by rivaroxaban at this time point.
No pharmacokinetic interaction was observed between warfarin and rivaroxaban.
CYP3A4-inducers
Co-administration of rivaroxaban with the strong CYP3A4 inducer rifampicin led to an approximate 50 % decrease in mean rivaroxaban AUC, with parallel decreases in its pharmacodynamic effects. The concomitant use of rivaroxaban with other strong CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) may also lead to reduced rivaroxaban plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of strong CYP3A4 inducers should be avoided unless the patient is closely observed for signs and symptoms of thrombosis.
Other concomitant therapies
No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when rivaroxaban was co-administered with midazolam (substrate of CYP3A4), digoxin (substrate of P-gp), atorvastatin (substrate of CYP3A4 and P-gp) or omeprazole (proton pump inhibitor). Rivaroxaban neither inhibits nor induces any major CYP isoforms like CYP3A4.
Laboratory parameters
Clotting parameters (e.g. PT, aPTT, HepTest) are affected as expected by the mode of action of rivaroxaban.

Pregnancy and lactation
Pregnancy
Safety and efficacy of Rivaroxaban have not been established in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that rivaroxaban passes the placenta, Rivaroxaban is contraindicated during pregnancy.
Women of child bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with rivaroxaban.
Breast feeding
Safety and efficacy of Rivaroxaban have not been established in breast feeding women. Data from animals indicate that rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Rivaroxaban is contraindicated during breast feeding. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from therapy.
Fertility
No specific studies with rivaroxaban in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study on male and female fertility in rats no effects were seen.

Effects on ability to drive and use machines
Rivaroxaban has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions like syncope (frequency: uncommon) and dizziness (frequency: common) have been reported. Patients experiencing these adverse reactions should not drive or use machines.

Undesirable effects
Blood and lymphatic system disorders: Common – Anaemia (incl. respective laboratory parameters); Uncommon – Thrombocytosis (incl. platelet count increased)[a], Thrombocytopenia.
Immune system disorders: Uncommon – Allergic reaction, dermatitis allergic, Angioedema and allergic oedema; Very rare – Anaphylactic reactions including anaphylactic shock.
Nervous system disorders: Common – Dizziness, headache; Uncommon – Cerebral and intracranial haemorrhage, syncope.
Eye disorders: Common – Eye haemorrhage (incl. conjunctival haemorrhage)
Cardiac disorders: Uncommon – Tachycardia
Vascular disorders: Common – Hypotension, haematoma
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Common – Epistaxis, haemoptysis
Gastrointestinal disorders: Common – Gingival bleeding, gastrointestinal tract haemorrhage (incl. rectal haemorrhage), gastrointestinal and abdominal pains, dyspepsia, nausea, constipation[a], diarrhoea, vomiting[a]; Uncommon – Dry mouth.
Hepatobiliary disorders: Uncommon – Increase in transaminases; Uncommon – Hepatic impairment, Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase[a], increased GGT[a]; Rare – Jaundice, Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury).
Skin and subcutaneous tissue disorders: Common – Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage; Uncommon – Urticaria; Very rare – Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome.
Musculoskeletal and connective tissue disorders: Common – Pain in extremity[a]; Uncommon – Haemarthrosis; Rare – Muscle haemorrhage; Not known – Compartment syndrome secondary to a bleeding.
Renal and urinary disorders: Common – Urogenital tract haemorrhage (incl. haematuria and menorrhagia[a]), renal impairment (incl. blood creatinine increased, blood urea increased)[c]; Not known – Renal failure/acute renal failure secondary to a bleeding sufficient to cause hypoperfusion.
General disorders and administration site conditions: Common – Fever[a], peripheral oedema, decreased general strength and energy (incl. fatigue and asthenia); Uncommon – Feeling unwell (incl. malaise); Rare – Localised oedema[a]
Investigations: Uncommon – Increased LDH[a], increased lipase[a], increased amylase[a]
Injury, poisoning and procedural complications: Common – Postprocedural haemorrhage (incl. postoperative anaemia, and wound haemorrhage), contusion, wound secretion[a]; Rare: Vascular pseudoaneurysm[a].
[a]observed in prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery.
[b]observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 56 years.
[c]observed as uncommon in prevention of athrothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention).

Overdose
Rare cases of overdose up to 600 mg have been reported without bleeding complications or other adverse reactions. Due to limited absorption a ceiling effect with no further increase in average plasma exposure is expected at supratherapeutic doses of 50 mg rivaroxaban or above. A specific reversal agent (andexanet alfa) antagonising the pharmacodynamic effects of rivaroxaban is available.
The use of activated charcoal to reduce absorption in case of rivaroxaban overdose may be considered.
Management of bleeding
Should a bleeding complication arise in a patient receiving rivaroxaban, the next rivaroxaban administration should be delayed or treatment should be discontinued as appropriate. Management should be individualised according to the severity and location of the haemorrhage. Appropriate symptomatic treatment could be used as needed, such as mechanical compression (e.g. for severe epistaxis), surgical haemostasis with bleeding control procedures, fluid replacement and haemodynamic support, blood products or platelets.
If bleeding cannot be controlled by the above measures, either the administration of a specific factor Xa inhibitor reversal agent (andexanet alfa), which antagonises the pharmacodynamic effect of rivaroxaban, or a specific procoagulant reversal agent, such as prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor VIIa (rFVIIa), should be considered. However, there is currently very limited clinical experience with the use of these medicinal products in individuals receiving rivaroxaban. The recommendation is also based on limited non-clinical data.

Dosage forms and packaging available
1 blister pack in ALU-PVC/PVDC contains 14 tablets.

Storage condition
Store at a temperature not exceeding 30° C. Protected from light and moisture.
Keep the medicine out of reach of children.
Prescription and delivery conditions
Only by prescription

Marketing authorization holder /Manufactured by:
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Unit-III, C/7,8,9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta.-Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

Date of last revision of the text : June 2024

02 222 1774 01

Size: 650 x 290 mm
Colour: P P Black C

290 mm
Back

Do not print Outline

Pharmacode: XXX

DATE: 26/06/2024 VERSION:01
DATE: 24/06/2024 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code 02 222 1774 01 **Open Size** 650 x 290 mm **Close Size** 30 x 51 mm **Floding Condition** Folded **Type of Paper** Bible

GSM of Paper 40 gsm **Colour of Paper** White **Colour of Matter** P P Black C **Pharmacode** N.A. **Any other special process** N.A.

Old Artwork Code 02 222 1774 00 **Old Pharmacode** 764 **Reference Change Control no.** N.A. **of Plant** N.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		