

Harteze® (Tablets)

Rivaroxaban

Direct factor Xa inhibitors

HARTEZE® 10MG FILM COATED TABLETS

HARTEZE® 15MG FILM COATED TABLETS

HARTEZE® 20MG FILM COATED TABLETS

Ref. No.: B2134500/25.07



PRESENTATION:

Harteze® 10mg Film Coated Tablets: Salmon red, circular, biconvex film coated tablets embossed C on one side and PLAIN on the other side. Each film coated tablet contains: Rivaroxaban 10 mg, lactose and other excipients.

Harteze® 15mg Film Coated Tablets: Salmon red, circular, biconvex film coated tablets embossed COSMOS on one side and BREAKLINE on the other side. Each film coated tablet contains: Rivaroxaban 15 mg, lactose and other excipients.

Harteze® 20mg Film Coated Tablets: Salmon red, circular, biconvex film coated tablets embossed C on one side and PLAIN on the other side. Each film coated tablet contains: Rivaroxaban 20 mg, lactose and other excipients.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

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.

Pharmacokinetics:

Absorption

Rivaroxaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (max) appearing 2 - 4 hours after tablet intake. Oral absorption of Rivaroxaban is almost complete and oral bioavailability is high, (80 - 100%). Rivaroxaban pharmacokinetics is approximately linear up to about 15 mg once daily. 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.

Biotransformation and elimination

Rivaroxaban is metabolised via CYP3A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms.

Oxidative degradation of the morpholine 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).

Unchanged Rivaroxaban is the most important component in human plasma, with no major or active circulating metabolites being present. With a systemic clearance of about 10 l/h, Rivaroxaban can be classified as a low-clearance substance. After intravenous administration of a 1 mg dose the elimination half-life is about 4.5 hours. After oral administration the elimination becomes absorption rate limited. Elimination of Rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in young individuals, and with terminal half-lives of 11 to 13 hours in the elderly.

USES:

Harteze® 10mg used in adults to prevent blood clots in the veins after a hip or knee replacement operation.

Harteze® 15 and 20mg used in to prevent blood clots in brain (stroke) and other blood vessels in your body if you have a form of irregular heart rhythm called non-valvular atrial fibrillation. It is used to treat blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) and in the blood vessels of your lungs (pulmonary embolism), and to prevent blood clots from re-occurring in the blood vessels of your legs and/or lungs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

For Harteze® 10mg

The recommended dose is 10 mg Rivaroxaban taken orally once daily. The initial dose should be taken 6 to 10 hours after surgery, provided that haemostasis has been established.

The duration of treatment depends on the individual risk of the patient for venous thromboembolism which is determined by the type of orthopaedic surgery.

- For patients undergoing major hip surgery, treatment duration of 5 weeks is recommended.

- For patients undergoing major knee surgery, treatment duration of 2 weeks is recommended.

For Harteze® 15 and 20 mg

The recommended dose is one 20 mg tablet once a day. If you have kidney problems, the dose may be reduced to one 15 mg tablet once a day. To treat blood clots in the veins of your legs and blood clots

in the blood vessels of your lungs, and for preventing blood clots from re-occurring; the recommended dose is one 15 mg tablet twice a day for the first 3 weeks. For treatment after 3 weeks, the recommended dose is one 20 mg tablet once a day.

CONTRA-INDICATIONS AND WARNINGS:

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 hemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intra-spinal or intracerebral vascular abnormalities. Clinical surveillance in line with anticoagulation practice is recommended throughout the treatment period.

Precautions:

Treatment with Rivaroxaban, Patients should take precautions with conditions like haemorrhagic risk and renal impairment. Harteze® contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should take this medicinal product under supervision of a physician.

Adverse effects:

Common: increase in transaminases, anaemia, nausea, post-procedural haemorrhage.

Uncommon: increase in lipase, amylase, blood bilirubin, LDH, alkaline phosphatase, tachycardia, syncope, dizziness, headache, constipation, diarrhoea, abdominal and gastrointestinal pain, dry mouth, vomiting.

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 supra-therapeutic doses of 50 mg Rivaroxaban or above. The use of activated charcoal to reduce absorption in case of Rivaroxaban overdose may be considered.

Interactions:

The use of Rivaroxaban is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimicrotics such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors which cause bleeding.

It is not advisable to use Anti-coagulant, NSAID and warfarin along with Rivaroxaban because of severe bleeding.

Pregnancy and Breastfeeding:

Pregnancy

Rivaroxaban should not be given to pregnant women. Due to the potential reproductive toxicity, the intrinsic risk of bleeding and the evidence that Rivaroxaban passes the placenta. Women of child-bearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with Rivaroxaban.

Breast feeding

Safety and efficacy of Rivaroxaban has not been established in breast feeding women.

Data from animals indicate that Rivaroxaban is secreted into milk. Therefore Rivaroxaban should not be given to breast feeding women.

List of excipients:

Lactose BP, Microcrystalline cellulose BP, Sodium lauryl sulphate BP, Croscarmellose sodium BP (Dried), Hypromellose (5cps) BP, Magnesium Stearate BP, Purified Water BP, Novomix 10008 (Ready mix coating material), Red iron oxide, Purified water BP

PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS:

Store in a dry place below 30°C. Protect from light.

Keep all medicines out of the reach of children.

Do not use after the expiry date which is stated on the carton. Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

LEGAL CATEGORY:

Prescription Only Medicine (POM)

Date of revision:

September 2025

©Regd. TM



Cosmos Limited,
Rangwye Rd, Off Lunga Lungu Rd,
Nairobi, Kenya

Hartzeze® (Comprimés)

Rivaroxaban

Inhibiteur direct du facteur Xa

HARTEZE® COMPRIMÉS 10 MG (PELLICULÉS)

HARTEZE® COMPRIMÉS 15 MG (PELLICULÉS)

HARTEZE® COMPRIMÉS 20 MG (PELLICULÉS)

PRÉSENTATION :

Hartzeze® 10 mg Comprimés pelliculés : comprimés pelliculés rouge saumon, circulaires, biconvexes, embossés d'un côté et lisses de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient : Rivaroxaban 10 mg, lactose et autres excipients.

Hartzeze® 15 mg Comprimés pelliculés : comprimés pelliculés rouge saumon, circulaires, biconvexes, embossés + COSMOS d'un côté et scabales de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient : Rivaroxaban 15 mg, lactose et autres excipients.

Hartzeze® 20 mg Comprimés pelliculés : comprimés pelliculés rouge saumon, circulaires, biconvexes, embossés d'un côté et lisses de l'autre. Chaque comprimé pelliculé contient : Rivaroxaban 20 mg, lactose et autres excipients.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Le Rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité orale. L'inhibition du facteur Xa interrompait les voies métabolique et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant à la fois la formation de thrombine et le développement de thrombi. Le Rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré. Pharmacocinétique :

L'absorption

Le Rivaroxaban est rapidement absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) atteintes 2 à 4 heures après la prise. L'absorption orale du Rivaroxaban est presque complète et sa biodisponibilité est élevée (80-100 %). La pharmacocinétique du Rivaroxaban est approximativement linéaire jusqu'à une dose quotidienne de 15 mg. À des doses plus élevées, l'absorption devient limitée par la dissolution, avec une diminution de la biodisponibilité et du taux d'absorption à mesure que la dose augmente.

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) est comparable pour 20 mg de Rivaroxaban administré par voie orale sous forme de comprimé écrasé mélangé à de la compote de pommes ou suspendu dans de l'eau et administré par sonde gastrique suivi d'un repas liquide, par rapport à un comprimé entier. Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible et proportionnel à la dose, les résultats de biodisponibilité observés sont considérés applicables aux doses plus faibles de Rivaroxaban.

La Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est élevée, environ 92 % à 95 %, l'albumine sérique étant le principal composant de liaison.

Biotransformation et élimination :

Le Rivaroxaban est métabolisé via les enzymes CYP3A4, CYP2J2 et par des mécanismes indépendants du CYP. La dégradation oxydative du groupement morpholino et l'hydrolyse des liaisons amides constituent les principaux sites de biotransformation. Sur la base d'études *in vitro*, le Rivaroxaban est un substrat des protéines de transport P-gp (glycoprotéine P) et Bcrp (protéine de résistance du cancer du sein).

Le Rivaroxaban inchangé est le composé prédominant dans le plasma humain, sans métabolites actifs majeurs ou circulants. Avec une clairance systémique d'environ 10 l/h, il peut être classé comme substance à faible clairance. Après administration intraveineuse d'une dose de 1 mg, la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Après administration orale, l'élimination est limitée par le taux d'absorption. L'élimination du Rivaroxaban du plasma survient avec des demi-vies terminales de 5 à 9 heures chez les sujets jeunes, et de 11 à 13 heures chez les sujets âgés.

INDICATIONS :

Hartzeze® 10 mg est utilisé chez l'adulte pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou.

Hartzeze® 15 mg et 20 mg est utilisé pour prévenir les caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins si vous présentez un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire non valvulaire. Il est utilisé pour traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins des poumons (embolie pulmonaire), ainsi que pour prévenir la réapparition de caillots dans les jambes et/ou les poumons.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Pour Hartzeze® 10 mg

La dose recommandée est de 10 mg de Rivaroxaban une fois par jour par voie orale. La première dose doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale, sous réserve qu'une hémostase ait été obtenue.

La durée du traitement dépend du risque individuel de thrombose veineuse de chaque patient, déterminé par le type de chirurgie orthopédique. Chez les patients subissant une chirurgie majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.

Chez les patients subissant une chirurgie majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

Pour Hartzeze® 15 mg et 20 mg

La dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale, la dose peut être réduite à un comprimé de 15 mg une fois par jour. Pour traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes et les poumons et pour prévenir les récurrences, la dose recommandée est de 15

mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines, puis 20 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE :

La présence d'une lésion ou d'un état pathologique considéré comme un risque significatif d'hémorragie majeure contre-indique l'utilisation du médicament. Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, la présence de tumeurs malignes à haut risque hémorragique, un traumatisme crânien ou spinal récent, une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente, une hémorragie intracranienne récente, la présence ou suspicion de varices œsophagiennes, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires intracrânielles ou intraspinales majeures. Une surveillance clinique conforme à la pratique anticoagulante est recommandée durant toute la période de traitement.

Précautions :

Chez les patients traités par Rivaroxaban, une attention particulière doit être portée aux risques hémorragiques et aux insuffisances rénales. Hartzeze® contient du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent prendre ce médicament que sous la supervision d'un médecin.

Effets indésirables :

Fréquents : élévation des transaminases, arthralgie, nausées, hémorragie postopératoire.

Peu fréquents : élévation des lipases, anaphylaxie, bilirubinémie sanguine, LDH, phosphatase alcaline, tachycardie, syncope, vertiges, céphalées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales ou gastro-intestinales, sécheresse buccale, vomissements.

Surdosage :

De rares cas de surdosage allant jusqu'à 600 mg ont été rapportés sans complications hémorragiques ni autres réactions indésirables. En raison de l'absorption limitée, un effet plafond est attendu, sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne à des doses supratherapeutiques de 50 mg ou plus. L'utilisation de charbon activé peut être envisagée afin de réduire l'absorption en cas de surdosage.

Interactions :

L'utilisation de Rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par antithrombotiques oraux tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou par inhibiteurs de protéase du VIH, en raison d'un risque hémorragique accru. L'association avec d'autres anticoagulants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou la warfarine est déconseillée en raison d'un risque de saignement sévère.

Grossesse et allaitement :

Le Rivaroxaban ne doit pas être administré pendant la grossesse. En raison d'un risque potentiel de toxicité sur la reproduction, du risque intrinsèque d'hémorragie et du passage du Rivaroxaban à travers le placenta, les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse durant le traitement.

L'allaitement

La sécurité et l'efficacité du Rivaroxaban n'ont pas été établies chez les femmes allaitantes. Les données animales indiquent que le Rivaroxaban est excrété dans le lait, son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS PHARMACEUTIQUES :

Conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 30 °C.

Protéger de la lumière. Garder hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

CATÉGORIE LÉGALE :

Médicament soumis à prescription médicale uniquement.

Date de révision :

Septembre 2025.

® Marque déposée



Cosmos Limited,
Rangwe Rd, Off Lunga Lunga Rd,
Nairobi, Kenya