

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ривароксабан Алкалоид[®] /Rivaroxaban Alkaloid[®]
15 mg или 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ривароксабан Алкалоид 15 mg филм-обложени таблети:
Една таблета содржи 15 mg ривароксабан.

Помошни супстанции со потврдено дејство:
Една таблета содржи 21,75 mg лактоза, видете го делот 4.4.

Ривароксабан Алкалоид 20 mg филм-обложени таблети:
Една таблета содржи 20 mg ривароксабан.

Помошни супстанции со потврдено дејство:
Една таблета содржи 29,00 mg лактоза, видете го делот 4.4.

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Ривароксабан Алкалоид 15 mg филм-обложени таблети:
Црвени, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети, со втисната ознака „15“ од едната страна и необележани од другата страна на таблетата.

Ривароксабан Алкалоид 20 mg филм-обложени таблети:
Кафено-црвени, тркалезни биконвексни, филм-обложени таблети со втисната ознака „20“ од едната страна и необележани од другата страна на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција на мозочен удар и на системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација со следни или со повеќе ризик фактори, како конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст ≥ 75 години, дијабетес мелитус, претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад.



Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни (погледнете го делот 4.4 за хемодинамски нестабилна БЕ).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на мозочен удар и на системска емболија

Препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно, што е исто така и препорачана максимална доза.

Терапијата со Ривароксабан Алкалоид треба да продолжи долготрајно, сè додека користа од превенцијата на мозочен удар и на системска емболија го надминува ризикот од крвавење (видете го делот 4.4).

Доколку се пропушти доза, пациентот треба веднаш да земе Ривароксабан Алкалоид и да продолжи следниот ден со внесување еднаш дневно, согласно со препораките. Дозата не треба да се удвојува истиот ден за да се надополни пропуштената доза.

Терапија на ДВТ, терапија на БЕ и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ

Препорачаната доза за почетен третман на акутна ДВТ или БЕ е 15 mg двапати на ден во текот на првите три недели, следена со 20 mg еднаш на ден како континуирана терапија и за превенција на рекурентна ДВТ и БЕ.

Треба да се земе предвид кратко траење на терапијата (најмалку 3 месеци) кај пациенти со ДВТ или со БЕ предизвикани од мајорни, транзиторни фактори на ризик (на пр., неодамнешна голема операција или траума). Треба да се земе предвид подолго времетраење на терапијата кај пациенти со испровоцирана ДВТ или БЕ кои не се поврзани со мајорни, транзиторни фактори на ризик, неиспровоцирана ДВТ или БЕ или историја на рекурентна ДВТ или БЕ.

Кога е индицирана продолжена превенција на рекурентни ДВТ и БЕ (по завршување на најмалку 6 месеци терапија за ДВТ или за БЕ), препорачаната доза е 10 mg еднаш на ден. Кај пациенти кај кои ризикот од рекурентна ДВТ или БЕ се смета за висок, како што се оние со комплицирани коморбидитети или кои имаат развиено рекурентна ДВТ или БЕ при продолжена превенција со Ривароксабан Алкалоид 10 mg еднаш дневно, треба да се земе предвид доза од 20 mg Ривароксабан Алкалоид еднаш дневно.

Времетраењето на терапијата и изборот на дозата треба да бидат индивидуализирани по внимателна проценка на користа од терапијата наспроти ризикот од крвавење (видете го делот 4.4).

	Временски период	Шема на дозирање	Вкупна дневна доза
Терапија и превенција на	Ден 1 – 21	15 mg двапати дневно	30 mg
	Ден 22 и понатаму	20 mg еднаш дневно	20 mg

рекурентна ДВТ и БЕ			
Превенција на рекурентна ДВТ и БЕ	По завршување на најмалку 6 месеци терапија на ДВТ или на БЕ	10 mg еднаш дневно или 20 mg еднаш дневно	10 mg или 20 mg

Доколку се пропушти доза за време на терапијата од 15 mg двапати дневно (ден 1 – 21), пациентот треба веднаш да земе Ривароксабан Алкалоид за да обезбеди внес на 30 mg Ривароксабан Алкалоид на ден. Во овој случај може да се земат две таблети од 15 mg одеднаш. Пациентот треба да продолжи со редовното внесување на 15 mg двапати дневно следниот ден, како што е препорачано.

Доколку се пропушти доза во текот на фазата на лекување од еднаш на ден, пациентот треба веднаш да земе Ривароксабан Алкалоид и да продолжи следниот ден со внесување еднаш дневно, согласно со препораките. Дозата не треба да се удвојува истиот ден за да се надополни пропуштената доза.

Преминување од терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) на терапија со Ривароксабан Алкалоид

За пациенти третирани за превенција од мозочен удар и од системска емболија, терапијата со ВКА треба да се прекине и треба да се започне со терапија со Ривароксабан Алкалоид кога Интернационалниот нормализиран сооднос (INR) е $\leq 3,0$.

За пациенти третирани за ДВТ, БЕ и за превенција на нивно повторување, терапијата со ВКА треба да се прекине и терапијата со Ривароксабан Алкалоид треба да се започне откако INR ќе биде $\leq 2,5$.

При префрлање на пациентите од ВКА на Ривароксабан Алкалоид, вредностите на INR ќе бидат лажно зголемени по внесувањето на Ривароксабан Алкалоид. Вредноста на INR не е валидна за мерење на антикоагулантната активност на Ривароксабан Алкалоид, и затоа не треба да се употребува (видете го делот 4.5).

Преминување од терапија со Ривароксабан Алкалоид на терапија со антагонисти на витамин К (ВКА)

Постои можност од несоодветна антикоагулација при преминување од терапија со Ривароксабан Алкалоид на терапија со ВКА. Треба да се обезбеди континуирана соодветна антикоагулација при какво било преминување на терапија со алтернативен антикоагуланс. Треба да се напомене дека Ривароксабан Алкалоид може да придонесе за покачена вредност на INR.

Кај пациенти кои преминуваат од Ривароксабан Алкалоид на ВКА, ВКА треба да се дава истовремено додека INR не е $\geq 2,0$. Во првите два дена од периодот на преминување, треба да се користи стандардно почетно дозирање на ВКА, проследено со ВКА дозирање, согласно INR тестирањето. Додека пациентите се истовремено на Ривароксабан Алкалоид и на ВКА, INR не треба да се тестира порано од 24 часа од последната доза, но пред следната доза на Ривароксабан Алкалоид. Кога ќе се прекине употребата на Ривароксабан Алкалоид, тестирањето со INR може да се изврши со сигурност, најмалку 24 часа по последната доза (видете ги деловите 4.5 и 5.2).



Преминување од терапија со парентерални антикоагуланси на терапија со Ривароксабан Алкалоид

За пациенти кои моментално примаат парентерални антикоагуланси, се прекинува со парентералниот антикоагуланс и се започнува со Ривароксабан Алкалоид, 0 до 2 часа пред следното определено време кога треба да се примени парентералниот медицински производ (на пр. хепарини со ниска молекуларна тежина) или за време на прекилот на континуирана примена на парентералниот лек (на пр. интравенски нефракциониран хепарин).

Преминување од терапија со Ривароксабан Алкалоид на терапија со парентерални антикоагуланси

Прекинете со давање на Ривароксабан Алкалоид и првата доза на парентерален антикоагуланс дадете ја во времето кога би требало да се земе следната доза Ривароксабан Алкалоид.

Специјални популации

Бубрежно оштетување

Ограничените клинички податоци кај пациентите со тешки бубрежни нарушувања (клиренс на креатинин 15 – 29 ml/min) укажуваат на значајно зголемени вредности на плазма-концентрацијата на ривароксабан. Поради тоа, Ривароксабан Алкалоид треба да се користи внимателно кај овие пациенти. Не се препорачува употреба кај пациенти со клиренс на креатинин < 15 ml/min (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Кај пациентите со умерено (клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min) или со сериозно (клиренс на креатинин 15 – 29 ml/min) бубрежно нарушување, се применуваат следните препораки за дозирање:

- За спречување на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, препорачаната доза е 15 mg еднаш дневно (видете го делот 5.2).

- За терапија на ДВТ, за терапија на БЕ и за превенција на рекурентни ДВТ и БЕ: пациентите треба да се лекуваат со 15 mg двапати дневно во текот на првите 3 недели. Потоа, кога препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно, треба да се земе предвид намалување на дозата од 20 mg еднаш дневно на 15 mg еднаш дневно, ако проценетиот ризик за крвање кај пациентот го надминува ризикот за рекурентна ДВТ и БЕ. Препораката за употреба на 15 mg се заснова на ФК моделирање и не е проучена во овие клинички услови (видете ги деловите 4.4, 5.1 и 5.2).

Кога препорачаната доза е 10 mg еднаш на ден, не е потребно приспособување на дозата во однос на препорачаната доза.

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со лесно бубрежно нарушување (клиренс на креатинин 50 – 80 ml/min) (видете го делот 5.2).

Хепатално нарушување

Ривароксабан Алкалоид е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички значаен ризик од крвање, вклучително и пациенти со цирроза со Child Pugh B и C (видете ги деловите 4.3 и 5.2).



Постара популација

Нема потреба од приспособување на дозата (видете го делот 5.2)

Телесна тежина

Нема потреба од приспособување на дозата (видете го делот 5.2)

Пол

Нема потреба од приспособување на дозата (видете го делот 5.2)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан кај деца на возраст од 0 до 18 години не се утврдени. Нема достапни податоци. Затоа, Ривароксабан Алкалоид не се препорачува за употреба кај деца под 18-годишна возраст.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Ривароксабан Алкалоид може да се воведи или да се продолжи кај пациенти кои имаат потреба од кардиоверзија. За кардиоверзија водена со трансезофагеален ехокардиограм (ТЕЕ), кај пациенти кои претходно не биле третирани со антикоагуланси, третманот со Ривароксабан Алкалоид треба да започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата за да се обезбеди соодветна антикоагулација (видете ги деловите 5.1 и 5.2). За сите пациенти, треба да се бара потврда пред кардиоверзијата дека пациентот земал Ривароксабан Алкалоид како што е пропишано. При донесување на одлуките за започнување и времетраењето на третманот, треба да се земат предвид утврдените упатства за антикоагулантна терапија кај пациенти подложени на кардиоверзија.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои се подложени на ПКИ (перкутана коронарна интервенција) со поставување стент

Постои ограничено искуство за намалена доза од 15 mg ривароксабан еднаш дневно (или 10 mg ривароксабан еднаш дневно за пациенти со умерено оштетување на бубрезите [клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min]), како додаток на терапијата со P2Y12 инхибитор до најмногу 12 месеци, кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, на кои им е потребна орална антикоагулација и се подложени на ПКИ со поставување на стент (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

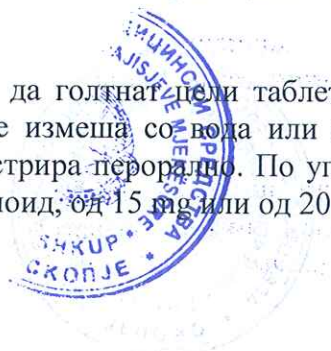
Начин на употреба

Ривароксабан Алкалоид е наменет за перорална употреба.

Таблетите треба да се земаат заедно со храна (видете го делот 5.2).

Здробени таблети

За пациенти кои не можат да голтнат цели таблети, таблетата Ривароксабан Алкалоид може да се здроби и да се измеша со вода или со пире од јаболко непосредно пред употребата и да се администрира перорално. По употребата на здробена филм-обложена таблета Ривароксабан Алкалоид, од 15 mg или од 20 mg, треба веднаш да се внесе и храна.



Здробената таблета може да се даде и преку гастричната сонда (видете ги деловите 5.2 и 6.6).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

Клинички значајно активно крвање.

Повреди или состојба, за која се смета дека носи значителен ризик за големо крвање. Ова може да вклучува тековни или неодамнешни улцерации на гастроинтестиналниот тракт, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крвање, неодамнешна повреда на мозокот или на 'рбетниот столб, неодамнешна операција на мозокот, 'рбетниот столб или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.

Истовремен третман со други антикоагуланси, на пр. нефракциониран хепарин (НФХ), хепарини со ниска молекуларна тежина (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.), орални антикоагуланси (варфарин, дабигатран етексилат, аписабан, итн.), освен во специфични околности на промена на антикоагулантната терапија (видете го делот 4.2) или кога НФХ се дава во дози потребни за одржување на отворен централен венски или артериски катетер (видете го делот 4.5).

Хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички релевантен ризик од крвање, вклучително и пациенти со цироза со Child Pugh B и C (видете го делот 5.2).

Бременост и доење (видете го делот 4.6).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Се препорачува клиничко следење во согласност со антикоагулантната пракса за време на лекувањето.

Ризик од хеморагија

Како и со другите антикоагуланси, пациентите кои земаат Ривароксабан Алкалоид треба внимателно да се следат за знаци на крвање. Се препорачува внимателно да се користи при состојби кога ризикот од крвање е зголемен. Употребата на Ривароксабан Алкалоид треба да се прекине доколку се појави обилно крвање (видете го делот 4.9).

Во клиничките студии биле почесто забележувани мукозни крвавења (односно, епистакса, гингивално, гастроинтестинално, гениго-уринарно, вклучително и абнормално вагинално или зголемено менструално крвање) и анемија при допотраен третман со ривароксабан во споредба со терапија со ВКА. Така, покрај соодветното клиничко следење, лабораториското одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит, може да биде од



важност за откривање на окултно крвање и за одредување на клиничката важност за отворено крвање, како што се проценува дека е соодветно.

Кај неколку подгрупи пациенти, како што е детално прикажано подолу, постои зголемен ризик од крвање. Овие пациенти треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на компликации од крвање и од анемија по започнување на терапијата (видете го делот 4.8).

Секој необјаснет пад на хемоглобинот или на крвниот притисок треба да води кон откривање на местото на крвање.

Иако при лекувањето со ривароксабан не е потребно рутинско следење на изложеноста, мерењето на нивото на ривароксабан, проценето со калибрирани квантитативни анализи на факторот Ха, може да е корисно во исклучителни ситуации, во кои сознанието за изложеност на ривароксабан може да помогне како информација при донесувањето на клиничките одлуки, на пр. при предозирање и при итна операција (видете ги деловите 5.1 и 5.2).

Бубрежно оштетување

Кај пациенти со сериозно ренално оштетување (клиренс на креатинин < 30 ml/min), нивоата на ривароксабан во плазмата може значително да се зголемат (1,6 пати во просек), што може да доведе до зголемен ризик од крвање. Ривароксабан Алкалоид треба да се користи внимателно кај пациенти со клиренс на креатинин $15 - 29$ ml/min. Не се препорачува употреба кај пациенти со клиренс на креатинин < 15 ml/min (видете ги деловите 4.2 и 5.2).

Ривароксабан Алкалоид треба да се користи внимателно кај пациенти со бубрежно нарушување кои истовремено примаат други лекови што ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата (видете го делот 4.5).

Интеракција со други медицински производи

Употребата на Ривароксабан Алкалоид не се препорачува кај пациенти кои примаат истовремен системски третман со азолни антимиотици (како што се кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или инхибитори на ХИВ протеаза (на пр. ритонавир). Овие активни супстанции се силни инхибитори како на CYP3A4, така и на P-gp, поради што може да се зголемат концентрациите на ривароксабан во плазмата до клинички значаен степен (2,6 пати во просек), што може да доведе до зголемен ризик од крвање (видете го делот 4.5).

Треба да се внимава кога пациентите истовремено се третираат со лекови што влијаат на хемостазата, како што се нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИД), ацетисалицилна киселина и инхибитори на тромбоцитна агрегација или селективни инхибитори на повторното преземање на серотонин (SSRI) и инхибитори на повторното преземање на серотонин норепинерфин (SNRI). Кај пациенти со ризик од улцеративна гастроинтестинална болест може да се земе предвид соодветен профилактички третман (видете го делот 4.5).

Други хеморагични фактори на ризик



Како и со другите антиромботични лекови, ривароксабан не се препорачува кај пациенти со зголемен ризик од крвање, како што се:

- вродени или стекнати нарушувања на крвањето;
- неконтролирана тешка артериска хипертензија;
- други гастроинтестинални заболувања без активни улцерации, коишто потенцијално може да доведат до компликации со крвањето (на пр. инфламаторно заболување на цревата, езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс);
- васкуларна ретинопатија;
- бронхиектазии или историја на белодробно крвање.

Пациенти со протетски валвули

Ривароксабан не треба да се користи за тромбопрофилакса кај пациенти кои неодамна биле подложени на транскатетерска замена на аортната валвула (TAVR). Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се проучени кај пациенти со протетски срцеви валвули; поради што нема податоци што би укажувале дека Ривароксабан Алкалоид обезбедува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. За овие пациенти не се препорачува лекување со Ривароксабан Алкалоид.

Пациенти со антифосфолипиден синдром

Орални антикоагуланти со директно дејство (DOAC), вклучително и ривароксабан, не се препорачуваат за пациенти со историја на тромбоза, кај кои е дијагностициран антифосфолипиден синдром. Особено кај пациенти кои се тројно позитивни (за лупус антикоагулант, антикардиолипински антитела и анти-бета 2-гликопротеин I антитела), третманот со DOAC е поврзан со зголемена стапка на рекурентни тромботични настани во споредба со терапијата со антагонист на витамин К.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, кои се подложени на ПКИ со поставување стент

Достапни се клинички податоци од интервентна студија со примарна цел да се процени безбедноста кај пациентите со невалвуларна атријална фибрилација, кои се подложени на ПКИ со поставување стент. Податоците за ефикасноста кај оваа популација се ограничени (видете го делот 4.2 и 5.1). Нема достапни податоци за такви пациенти со историја на мозочен удар/минлив исхемичен напад (ТИА).

Хемодинамски нестабилни пациенти со белодробна емболија или пациенти на кои им е потребна тромболиза или пулмонална емболектомија

Ривароксабан Алкалоид не се препорачува како алтернатива на нефракциониранот хепарин кај пациенти со белодробна емболија кои се хемодинамски нестабилни, или кои може да имаат потреба од тромболиза, или кај пациенти со пулмонална емболектомија, бидејќи безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени во овие клинички ситуации.

Спинална/епидурална анестезија или пункција

Кога се користи неврооксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антиромботични лекови за спречување на тромбоемболски компликации се изложени на ризик од развој на епидурален или спинален хематом, што може да доведе до долготрајна или до трајна



парализа. Ризикот од овие настани може да се зголеми при постоперативна употреба на вградени епидурални катетри или истовремена употреба на лекови коишто влијаат на хемостазата. Ризикот може да се зголеми и при трауматска или при повторена епидурална или спинална пункција. Пациентите треба често да се следат за знаци и симптоми на невролошко оштетување (на пр. вкочанетост или слабост на нозете, дисфункција на цревата или на мочниот меур). Доколку се забележи невролошко нарушување, неопходна е итна дијагноза и третман. Пред невроаксијална интервенција, докторот треба да ја земе предвид потенцијалната корист наспроти ризикот кај пациентите на антикоагулантна терапија или кај пациентите кои треба да примаат антикоагулантна терапија за тромбопрофилакса. Нема клиничко искуство од употребата на 15 mg ривароксабан во овие ситуации.

За да се намали потенцијалниот ризик од крвање поврзано со истовремена употреба на ривароксабан и на невроаксијална (епидурална/спинална) анестезија или пункција на грботниот столб, треба да се земе предвид фармакокинетскиот профил на ривароксабан. Постапувањето или отстранувањето на епидурален катетер или лумбална пункција најдобро се изведува кога антикоагулантниот ефект на ривароксабан се проценува дека е на ниско ниво. Сепак, точното време за постигнување на доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато.

За отстранување на епидуралниот катетер и врз основа на општите карактеристики на ФК треба да поминат најмалку 2x полуживот, односно, најмалку 18 часа кај млади пациенти и 26 часа кај постари пациенти по последната употреба на ривароксабан (видете го делот 5.2). По отстранувањето на катетерот, треба да поминат најмалку 6 часа пред да се употреби следната доза ривароксабан.

Доколку се појави трауматска пункција, употребата на ривароксабан треба да се одложи за 24 часа.

Препораки за дозирање пред и по инвазивни процедури и хируршка интервенција

Доколку е потребна инвазивна постапка или хируршка интервенција, употребата на Ривароксабан Алкалоид од 15 mg треба да се прекине најмалку 24 часа пред интервенцијата, доколку е можно и врз основа на клиничката проценка на докторот.

Ако постапката не може да се одложи, треба да се процени зголемениот ризик од крвање наспроти итноста на интервенцијата.

Со Ривароксабан Алкалоид треба повторно да се започне што е можно побрзо по инвазивната постапка или по хируршката интервенција, доколку клиничката состојба го дозволува тоа и ако се воспостави соодветна хемостаза, утврдена од докторот што ја спроведува терапијата (видете го делот 5.2).

Постари пациенти

Со зголемувањето на возраста може да се зголеми ризикот од крвање (видете го делот 5.2).

Дерматолошки реакции

За време на постмаркетинското следење, сериозни реакции на кожата, вклучително и синдромот на Стивенс-Джонсон/токсична епидермална некролиза и DRESS синдромот, се пријавени во врска со употребата на ривароксабан (видете го делот 4.8). Пациентите се чини дека се изложени на најголем ризик од овие реакции на почетокот од терапијата: реакцијата се појавува во најголем број од случаите во текот на првите недели од



третманот. Употребата на ривароксабан треба да се прекине при прва појава на тежок исип на кожата (на пример, интензивно ширење и/или појава на плускавци), или кој било друг знак на преосетливост поврзан со мукозни лезии.

Информации за помошните супстанции

Ривароксабан Алкалоид содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми како што се нетолеранција на галактоза, недостиг на тотална лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

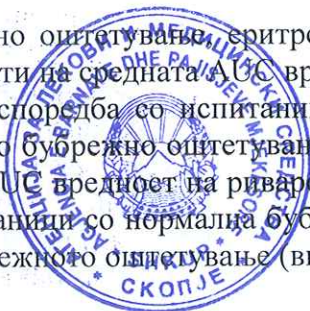
Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Истовремената употреба на ривароксабан со кетоконазол (400 mg еднаш дневно) или со ритонавир (600 mg двапати на ден) доведуваат до зголемување од 2,6 пати/2,5 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до пораст од 1,7 пати/1,6 пати на средната C_{max} на ривароксабан, со значително зголемување на фармакодинамските ефекти, што може да доведе до зголемен ризик од крвавење. Поради тоа, употребата на Ривароксабан Алкалоид не се препорачува кај пациенти кои примаат истовремена системска терапија со азолни-антимикотици, како што се кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или ХИВ-инхибитори на протеаза. Овие активни супстанции се силни инхибитори како на CYP3A4, така и на P-gp (видете го делот 4.4).

Активните супстанции што вршат силна инхибиција на само еден од начините на елиминација на ривароксабан, CYP3A4 или на P-gp, се очекува да ги зголемат концентрациите на ривароксабан во плазмата во помала мера. На пример, кларитромицин (500 mg двапати на ден), се смета за силен инхибитор на CYP3A4 и за умерен инхибитор на P-gp и доведува до зголемување од 1,5 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до зголемување од 1,4 пати на C_{max} . Интеракцијата со кларитромицин веројатно не е клинички значајна кај најголем дел од пациентите, но би можела да биде од големо значаење кај пациентите со висок ризик (за пациентите со бубрежно оштетување видете го делот 4.4).

Еритромицин (500 mg трипати на ден), којшто умерено ги инхибира CYP3A4 и P-gp, доведува до зголемување од 1,3 пати на средните AUC и C_{max} вредности на ривароксабан. Интеракцијата со еритромицин веројатно не е клинички значајна за најголем дел од пациентите, но може да е од големо значење за пациентите со висок ризик.

Кај испитаниците со умерено бубрежно оштетување, еритромицин (500 mg трипати на ден) доведува до зголемување од 1,8 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до зголемување од 1,6 пати на C_{max} , во споредба со испитаниците со нормална бубрежна функција. Кај испитаниците со умерено бубрежно оштетување, еритромицинот доведе до зголемување од 2,0 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до зголемување од 1,6 пати на C_{max} , во споредба со испитаници со нормална бубрежна функција. Ефектот на еритромицин е адитивен на оној од бубрежното оштетување (видете го делот 4.4).



Флуконазол (400 mg еднаш на ден), кој се смета за умерен инхибитор на CYP3A4, доведе до зголемување од 1,4 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до зголемување од 1,3 пати на средната C_{max} . Интеракцијата со флуконазол веројатно не е клинички важна за најголем дел од пациентите, но може да биде од големо значење за високоризичните пациенти (за пациентите со бубрежно оштетување видете го делот 4.4).

Со оглед на ограничените достапни клинички податоци за дронедарон, треба да се избегнува истовремена употреба со ривароксабан.

Антикоагуланси

По комбинирана употреба на еноксапарин (40 mg единечна доза) со ривароксабан (10 mg единечна доза) е забележан адитивен ефект на активноста на фактор Ха, без дополнителни ефекти врз тестовите за коагулација (PT, aPTT). Еноксапарин не влијае врз фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради зголемениот ризик од крвање, треба да се внимава ако пациентите се третираат истовремено со други антикоагуланси (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

НСАИЛ/инхибитори на агрегација на тромбоцити

Не е забележано клинички значајно продолжување на времето на крвање по истовремена употреба на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Сепак, кај некои лица може да се појави поизразен фармакодинамски одговор.

Не беа забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на ривароксабан со 500 mg ацетилсалицилна киселина.

Клопидогрел (300 mg почетна доза, придружено со доза на одржување од 75 mg) не покажа фармакокинетска интеракција со ривароксабан (15 mg), но беше забележано значајно зголемување на времето на крвање кај одредени пациенти, што не беше во корелација со тромбоцитната агрегација, P-селектин или со нивоата на рецептори GPIIb/IIIa.

Потребно е да се внимава ако пациентите се третираат истовремено со НСАИЛ (вклучително и ацетилсалицилна киселина) и со инхибитори на тромбоцитна агрегација, бидејќи овие лекови обично го зголемуваат ризикот од крвање (видете го делот 4.4).

SSRI/SNRI

Како и со другите антикоагуланси, постои можност за зголемен ризик од крвање во случаи на истовремена употреба со SSRI или со SNRI, поради нивниот познат ефект врз тромбоцитите. При истовремена употреба во клиничката програма со ривароксабан биле забележани нумерички повисоки стапки на големи или помали клинички значајни крвавења кај сите терапевски групи.

Варфарин

Преминувањето на пациентите од антагонист на витамин К, варфарин (INR 2,0 на 3,0) на ривароксабан (20 mg) или од ривароксабан (20 mg) на варфарин (INR 2,0 на 3,0) го зголемува протромбинското време/INR (Неопластин) повеќе од нивниот заеднички адитивен ефект (забележани се индивидуални INR вредности до 12), додека ефектите врз aPTT, инхибиција на активноста на факторот Ха и ендогениот тромбински потенцијал биле адитивни.



Доколку постои желба да се тестираат фармакодинамските ефекти на ривароксабан за време на периодот на преминување, може да се употребат тестови за активноста на антифактор Ца, PiCT и HepTest, бидејќи на овие тестови не влијае варфаринот. На четвртиот ден по последната доза од варфарин, сите тестови (вклучувајќи PT, aPTT, инхибиција на активноста на факторот Ха и ETP) го рефлектираат само ефектот на ривароксабан.

Доколку постои желба за тестирање на фармакодинамските ефекти на варфаринот за време на периодот на преминување, мерењето на INR може да се направи при Strough на ривароксабан (24 часа по последното внесување на ривароксабан), бидејќи ривароксабан минимално влијае врз овој тест во тој момент.

Не е забележана фармакокинетска интеракција помеѓу варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Истовремената употреба на ривароксабан со силниот индуктор на CYP3A4, како што е рифампицинот, доведува до намалување на средната AUC вредност на ривароксабан, за приближно 50 %, со паралелно намалување на неговите фармакодинамски ефекти. Истовремената употреба на ривароксабан со други силни индуктори на CYP3A4 (на пр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион (*Hypericum perforatum*)) исто така може да доведе до намалена концентрација на ривароксабан во плазмата. Поради тоа, треба да се избегнува истовремена употреба на силни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентот не се следи внимателно за знаци и симптоми на тромбоза.

Други истовремени терапии

Не се забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремената употреба на ривароксабан и мидазолам (супстрат на CYP3A4), дигоксин (супстрат на P-gp), аторвастатин (супстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонска пумпа). Ривароксабан не врши ниту инхибиција ниту индукција на големите изоформи на CYP како CYP3A4.

Лабораториски параметри

Забележано е влијание врз коагулационите параметри (на пример, PT, aPTT, HepTest), што е и очекувано со оглед на механизмот на дејство на ривароксабан (видете го делот 5.1).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени кај бремени жени. Студиите врз животни покажаа репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3). Поради потенцијалната репродуктивна токсичност, ризикот од внатрешно крвавење и податокот дека ривароксабан минува низ плацентата, Ривароксабан Алкалоид е контраиндициран за време на бременоста (видете го делот 4.9). Жените со репродуктивен потенцијал треба да избегнуваат да забременат за време на терапијата со ривароксабан.

Доење



Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени кај жени кои дојат. Податоците од испитувањата направени врз животни покажуваат дека ривароксабан се лачи во млекото. Поради тоа, Ривароксабан Алкалоид е контраиндициран за време на доењето (видете го делот 4.3). Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине со терапија.

Плодност

Не се спроведени специфични студии со ривароксабан кај луѓе за да се проценат ефектите врз плодноста. Во една студија за плодноста кај мажјаци и кај женки стаорци не се забележани никакви ефекти (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Ривароксабан Алкалоид има мало влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Пријавени се несакани реакции како синкопа (фреквенција: невообичаени) и вртоглавица (фреквенција: честа) (видете го делот 4.8). Пациентите кои ќе ги почувствуваат овие несакани реакции не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани ефекти

Преглед на безбедносниот профил

Безбедноста на ривароксабан е оценета во тринаесет студии во фаза III, вклучително 53,103 пациенти изложени на ривароксабан (видете ја табелата 1).

Табела 1: Број на испитани пациенти, вкупна дневна доза и максимално времетраење на третманот во студии од фаза III

Индикација	Број на пациенти *	Вкупна дневна доза	Максимално времетраење на терапијата
Превенција на венска тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или на колено	6,097	10 mg	39 денови
Превенција на венска тромбоемболија кај медицински болни пациенти	3,997	10 mg	39 денови
Третман на ДВТ, БЕ и спречување на повторување	6,790	Ден 1 – 21: 30 mg Ден 22 и понатаму: 20 mg По најмалку 6 месеци: 10 mg или 20 mg	21 ден
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	7,750	20 mg	41 месец
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со АКС	10,223	20 mg или 10 mg соодветно, контраиндициран или со АСК или со АСК или со клопидогрел или	31 месец



		тиклопидин	
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со КАБ/ПАБ	18,244	5 mg, коадминистриран со АСК или пак 10 mg земани како монотерапија	47 месеци

* Пациенти изложени на најмалку една доза ривароксабан

Најчесто пријавени несакани реакции кај пациенти кои примале ривароксабан биле крвавења (видете го делот 4.4. и „Опис на избрани несакани реакции“ подолу) (Табела 2). Најчесто пријавени крвавења биле епистакса (4,5 %) и крвавење во гастроинтестиналниот тракт (3,8 %).

Табела 2: Стапка на крвавење* и анемија кај пациенти изложени на ривароксабан низ завршените студии од фаза III

Индикација	Какво било крвавење	Анемија
Превенција на венска тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или на колено	6,8 % од пациентите	5,9 % од пациентите
Превенција на венска тромбоемболија кај медицински болни пациенти	12,6 % од пациентите	2,1 % од пациентите
Третман на ДВТ, БЕ и превенција на нивно повторување	23 % од пациентите	1,6 % од пациентите
Превенција на мозочен удар и на системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	28 на 100 пациент-години	2,5 на 100 пациент-години
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти по АКС	22 на 100 пациент-години	1,4 на 100 пациент-години
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациент-години	0,15 на 100 пациент-години**

* За сите студии со ривароксабан, сите случаи на крвавења се собираат, се пријавуваат и се разгледуваат.

** Во студијата КОМПАС постои мала инциденца на анемија бидејќи бил применет селективен пристап кон собирање на несаканите реакции.

Табеларен список на несакани реакции

Фреквенциите на несаканите реакции пријавени со ривароксабан се резимираани во Табела 3 подолу според класата на органски систем (во MedDRA) и според фреквенцијата.



Фреквенциите се дефинираат како:

многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци)

Табела 3: Сите несакани реакции пријавени кај пациенти во фаза III клинички испитувања или низ постмаркетиншката употреба*

Чести	Не многу чести	Ретки	Многу ретки	Со непозната честота
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем				
Анемија (со соодветни лабораториски параметри)	Тромбоцитоза (вкл. зголемување на бројот на тромбоцити) ^A Тромбоцитопенија			
Нарушувања на имунолошкиот систем				
	Алергиски реакции, алергиски дерматитис, ангиоедем и алергиски едем		Анафилактични реакции, вклучително и анафилактичен шок	
Нарушувања на нервниот систем				
Вртоглавица, главоболка	Церебрална и интракранијална хеморагија, синкопа			
Нарушувања на очите				
Хеморагија на око, (вклучително и конјунктивална хеморагија)				
Срцеви нарушувања				
	Тахикардија			
Васкуларни нарушувања				
Хипотензија, хематом				
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				
Епистакса, хемоптиза				
Гастроинтестинални нарушувања				



Гингивално крвањење, хеморагија во гастроинтестинален тракт (вкл. ректална хеморагија), гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија, гадење, констипација ^A , дијареја, повраќање ^A	Сува уста			
Хепатобилијарни нарушувања				
Зголемување на трансминазите	Хепатално оштетување, покачен билирубин, зголемена алкална фосфатаза во крвта ^A , зголемен GGT ^A	Жолтица, покачен конјугиран билирубин (со или без истовремено зголемување на АЛТ), холестаза, хепатитис (вклучително и хепатоцелуларна повреда)		
Кожни и поткожни нарушувања				
Пруритус (вкл. невообичаени случаи на генерализиран пруритус), исип, екхимоза, кожна и поткожна хеморагија	Уртикарија		Стивенс-Донсонов синдром/токсична епидермална некролиза, синдром DRESS	
Мускулноскелетни и нарушувања на врзното ткиво				
Болка во екстремитетите ^A	Хемартроза	Мускулна хеморагија		Компартман синдром заради крвањење
Бубрежни и уринарни нарушувања				



Хеморагија на урогенитален тракт (вкл. хематурија и менорагија ^B), бубрежно нарушување (вкл. зголемување на креатинин во крвта, зголемување на уреа во крвта				Бубрежна инсуфициенција/ акутна бубрежна инсуфициенција заради крвавење што може да предизвика хипоерфузија
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба				
Треска ^A , периферен едем, намалена општа сила и енергија (вкл. замор, астенија)	Чувство на слабост (вкл. малаксаност)	Локализиран едем ^A		
Испитувања				
	Зголемување на LDH ^A , зголемување на липаза ^A , зголемување на амилаза ^A			
Повреда, труење и компликации на процедурата				
Постпроцедурална хеморагија (вкл. постоперативна анемија и хеморагија од рана), контузија, секреција од рана ^A		Васкуларна псевдоаневризма ^C		

A: забележано при превенција на венска тромбоемболија кај возрасни пациенти кои се подложни на елективна операција за замена на колк или на колено

B: забележано при третман на ДВТ, БЕ и при превенција на повторување како многу честа појава кај жени < 55 години

C: забележани како невообичаени при превенцијата на атеротромботични настани кај пациенти по АКС (по перкутана коронарна интервенција)

* Бил применет претходно одреден селективен пристап кон собирање на несаканите реакции. Со оглед на тоа што инцидентата на несакани реакции не се зголемила ниту пак дошло до појава на нова несакана реакција, податоците добиени од испитувањето КОМПАС не биле вклучени во калкулација на зачестеноста претставена во оваа табела.



Опис на избраните несакани дејства

Поради фармаколошкиот механизам на дејство, употребата на Ривароксабан Алкалоид може да биде поврзана со зголемен ризик за окултно или за отворено крвање од кое било ткиво или орган, што може да доведе до постхеморагична анемија. Знаците, симптомите и сериозноста (вклучително и фатален исход) се разликуваат во зависност од местото и од степенот или од должината на крвавењето и/или на анемијата (видете го делот 4.9 „Контрола на крвавењето“). Во клиничките студии биле забележани мукозни крвавења (на пр. епистакса, гингивални, гастроинтестинални, генито-уринарни, вклучувајќи абнормално вагинално или зголемено менструално крвање) и анемија многу почесто за време на долготрајна терапија со ривароксабан во однос на терапија со ВКА. Поради тоа, покрај соодветното клиничко следење, лабораториското одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит, може да е од важност за откривање на окултно крвање и за одредување на клиничкото значење на отворено крвање, како што се проценува дека е соодветно. Ризикот од крвање може да се зголеми кај одредени групи пациенти, на пр., пациенти со неконтролирана тешка артериска хипертензија и/или пациенти кои истовремено употребуваат други лекови коишто влијаат на хемостазата (видете го делот 4.4 „Ризик од хеморагија во делот 4.4“). Менструалното крвање може да биде засилено и/или продолжено. Може да се појават хеморагиски компликации како слабост, бледило, вртоглавица, главоболка или необјаснет оток, отежнато дишење и необјаснет шок. Во некои случаи како последица на анемија биле забележани симптоми на срцева исхемија, како болка во градите или ангина пекторис.

За ривароксабан се пријавени познати компликации, секундарни на сериозно крвање, како што се компартман синдром и бубрежна слабост како резултат на хипоперфузија. Затоа, треба да се разгледа можноста за хеморагија при проценка на состојбата кај било кој пациент на антикоагулантна терапија.

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Ретки случаи на предозирање до 600 mg се пријавени без компликации од крвање или од други несакани реакции. Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазма изложеност, се очекува со супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повеќе.

Достапно е специфично средство за третман (андексанет алфа), кое го антагонизира фармакодинамскиот ефект на ривароксабан (погледнете во Збирниот извештај за особините на лекот андексанет алфа).

Може да се земе предвид употребата на активен јаглен за да се намали апсорпцијата во случај на предозирање со ривароксабан.

Контрола на крвавењето

Доколку се појави компликација од крвање кај пациент кој прима ривароксабан, следната употреба на ривароксабан треба да се одложи или треба да се прекине третманот,



како што е соодветно. Ривароксабан има полуживот од приближно 5 – 13 часа (видете го делот 5.2). Третманот треба да биде индивидуализиран во согласност со сериозноста и со местото на крвавењето. По потреба, може да се употреби соодветна симптоматска терапија, како што е механичката компресија (на пр. за тешка епистакса), хируршка хемостаза со процедури за контрола на крвавењето, надоместување на течности и хемодинамска поддршка, крвни деривати (спакувани црвени крвни клетки или свежа замрзната плазма, во зависност од асоцирана анемија или коагулопатија) или тромбоцити. Доколку крвавењето не може да се контролира со горенаведените мерки, треба да се земе предвид употреба на специфичен фактор Ха инхибитор (андексанет алфа), што го антагонизира фармакодинамското дејство на ривароксабанот, или специфичен прокоагулантен реверзибилен агенс, како концентрат на протромбински комплекс (PCC), концентрат на активиран протромбински комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Сепак, во моментот има многу ограничено клиничко искуство за употребата на овие медицински производи кај лица кои примаат ривароксабан. Препораките се засноваат и на ограничени не-клинички податоци. Треба да се земе предвид повторното дозирање на рекомбинантен фактор VIIa, како и титрирање во зависност од подобрувањето на крвавењето. Зависно од локалната достапност, треба да се разгледа консултација со експерт за коагулација во случај на појава на големи крвавења (видете го делот 5.1).

Протамин сулфат и витамин К не се очекува да влијаат врз антикоагулантната активност на ривароксабан. Постои ограничено искуство со транексаминска киселина и нема искуство со аминокaproична киселина и со аprotинин кај лица кои примаат ривароксабан. Нема ниту научно образложение за корист, ниту искуство со употребата на системски хемостатик дезмопресин кај лица кои примаат ривароксабан. Поради високото врзување со плазма-протеините, ривароксабан не се очекува да биде дијализиран.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиромботични агенси, директни инхибитори на фактор Ха, АТС-код: B01AF01

Механизам на дејство

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на факторот Ха со орална биорасположливост. Инхибицијата на факторот Ха ги прекинува внатрешниот и надворешниот пат на коагулационата каскада, вршејќи инхибиција како на формирањето на тромбин така и на развојот на тромби. Ривароксабан не го инхибира тромбинот (активиран фактор II) и не е докажано дека влијае врз тромбоцитите.

Фармакодинамско дејство

Забележана е дозно-зависна инхибиција на активноста на факторот Ха кај луѓето. Ривароксабан влијае врз протромбинското време (PT) во зависност од дозата и е во блиска корелација со плазматските концентрации (r вредноста е еднаква на



0,98) ако се користи неопластин за анализата. Различни реагенси ќе дадат различни резултати. Отчитувањето за РТ треба да се изврши во секунди, бидејќи INR е калибриран и потврден само за кумарини и не може да се користи за некој друг антикоагуланс.

Кај пациентите кои примале ривароксабан за третман на ДВТ и БЕ и за превенција на повторување, 5/95 од процентот на протромбинска активност за РТ (Неопластин) 2 – 4 часа по внесувањето на таблетите (односно, во времето на максималниот ефект) за 15 mg ривароксабан двапати на ден е во опсег од 17 до 32 s, а за 20 mg ривароксабан еднаш на ден од 15 до 30 s. При максимални концентрации (8 – 16 ч по внесувањето на таблетите) 5/95 од процентот на протромбинската активност за 15 mg двапати на ден, се движеа од 14 до 24 секунди, а за 20 mg еднаш на ден (18 – 30 часа по внесувањето на таблетите) од 13 до 20 секунди.

Кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои примаат ривароксабан за превенција од мозочен удар и од системска емболија, 5/95 од процентот на протромбинска активност за РТ (Неопластин) 1 – 4 часа по внесувањето на таблетите (односно, за време на максималниот ефект) кај пациентите лекувани со 20 mg еднаш на ден се движеше од 14 до 40 s, а за пациенти со умерено оштетување на бубрезите лекувани со 15 mg ривароксабан еднаш на ден од 10 до 50 s. При максимални концентрации (16 – 36 часа по внесувањето на таблетите) 5/95 од процентот на протромбинската активност кај пациентите лекувани со 20 mg еднаш на ден се движеа од 12 до 26 s, а кај пациенти со умерено ренално оштетување третирани со 15 mg еднаш на ден од 12 до 26 s.

Во клиничка фармаколошка студија за реверзибилноста на фармакодинамиката на ривароксабан биле испитани ефектите на единечни дози (50 IU / kg) на два различни типа на концентрати на протромбински комплекс, 3-фактор РСС (фактори II, IX и X) и 4-фактор РСС (фактор II, VII, IX и X), на здрави возрасни лица (n = 22). 3-факторниот РСС ги намалил средните вредности на Неопластин РТ за приближно 1,0 секунда во рок од 30 минути, во споредба со намалувањето од приближно 3,5 секунди забележано со 4-фактор РСС. Спротивно на тоа, 3-фактор РСС имал поголем и побрз севкупен ефект врз враќање на промените во ендогеното генерирање на тромбин од 4-фактор РСС (видете го делот 4.9).

Активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и НерТест исто така се пролонгирани во зависност од дозата; сепак, тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. Нема потреба од следење на параметрите на коагулација за време на лекувањето со ривароксабан во клиничката рутина. Меѓутоа, ако е клинички индицирано, нивото на ривароксабан може да се измери со калибрирани квантитативни антифактор Ха тестови (видете го делот 5.2).

Клиничка ефикасност и безбедност

Превенција на мозочен удар и на системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација

Клиничката програма за ривароксабан дизајнирана да ја покаже ефикасноста на ривароксабан за превенција на мозочен удар и на системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација



Во клучната двојно слепа студија ROCKET AF, 14 264 пациенти биле ставени или на ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg еднаш на ден кај пациенти со клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min) или на варфарин титрирани со INR цел од 2,5 (терапевтски опсег од 2,0 до 3,0). Средното време на терапијата било 19 месеци, а севкупното времетраење на терапијата до 41 месец. 34,9 % од пациентите биле лекувани со ацетилсалицилна киселина, а 11,4 % биле лекувани со антиаритмици од класа III, вклучувајќи амиодарон.

Ривароксабан не бил инфериорен во однос на варфаринот како примарна крајна цел за ефикасност при мозочен удар и non-CNS системска емболија. Кај популацијата на терапија по протокол се појавил мозочен удар или системска емболија кај 188 пациенти на ривароксабан (1,71 % годишно) и 241 на варфарин (2,16 % годишно) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66 – 0,96; P < 0,001 за неинфериорност). Меѓу сите рандомизирани пациенти анализирани според ИТТ, примарни настани се појавиле кај 269 лица со ривароксабан (2,12 % годишно) и 306 на варфарин (2,42 % годишно) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74 – 1,03; P < 0,001 за неинфериорност; P = 0,117 за супериорност). Резултатите за секундарните крајни цели, како што се тестирани по хиерархиски редослед во анализата на ИТТ, се прикажани на табелата 4. Кај пациентите од групата на варфарин вредностите на INR биле во рамките на терапевтскиот опсег (2,0 до 3,0) во просек од 55 % од времето (просек, 58 %; меѓуквартилен опсег, од 43 до 71). Ефектот на ривароксабан не се разликувал помеѓу нивото TTR во центарот (време во таргет INR опсег од 2,0 до 3,0) во еднакво димензионираните квартали (P = 0,74 за интеракција). Во рамките на највисокиот квартал според центарот, стапката на ризик (HR) со ривароксабан наспроти варфарин е 0,74 (95 % CI, 0,49 – 1,12).

Стапките на инциденца за главниот исход на безбедноста (големи и помали клинички релевантни настани на крвавење) биле слични за двете терапевтски групи (видете ја табелата 5).

Табела 4: Резултати на ефикасност од фаза III на ROCKET AF

Студиска популација	ИТТ анализи на ефикасност кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација		
Терапија, дозирање	Ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg еднаш дневно кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција) Стапка на настани (100 пациент – години)	Варфарин титриран до INR цел од 2,5 (терапевтски опсег 2,0 до 3,0) Стапка на настани (100 пациент – години)	Стапка на ризик (95 % CI) р-вредност, тест за супериорност
Мозочен удар и non-CNS системска емболија	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Мозочен удар, non-CNS системска емболија и васкуларна смрт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265



Мозочен удар, non-CNS системска емболија, васкуларна смрт и инфаркт на миокард	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Мозочен удар	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Non-CNS системска емболија	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Инфаркт на миокард	130 (1,05)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464



Табела 5: Резултати на безбедност од фаза III на ROCKET AF

Студиска популација	Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација ^{a)}		
	Ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg еднаш дневно кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција) Стапка на настани (100 пациент – години)	Варфарин титриран до INR цел од 2,5 (терапевтски опсег 2,0 до 3,0) Стапка на настани (100 пациент – години)	Стапка на ризик (95 % CI) p-вредност
Големи и помали клинички значајни крвавења	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Големи крвавења	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Смрт поради крвавење*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Крвавење од критичен орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Интракранијална хеморагија*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Пад на хемоглобин*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Трансфузија на 2 или на повеќе единици пакувани црвени крвни клетки или цела крв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Помали клинички значајни крвавења	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Севкупна смртност	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Безбедносна популација, на терапија

* Номинално значајно

Во прилог на фаза III од студијата ROCKET AF, била спроведена и потенцијална единечна, постмаркетиншка, неинтервенциска, отворена групна студија (XANTUS) со главна целна одлука, вклучувајќи тромбоемболиски настани и големи крвавења. Во клиничката пракса биле вклучени 6.785 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација за превенција на мозочен удар и на системска емболија на нецентралниот нервен систем (Non-CNS). Просечните CHADS₂ и HAS-BLED резултати биле 2,0 во

XANTUS, во споредба со средните резултати CHADS2 и HAS-BLED од 3,5 и 2,8 во ROCKET AF, соодветно. Големи крвавења се случиле кај 2,1 на 100 пациент-години. Била пријавена фатална хеморагија кај 0,2 на 100 пациент-години и интракранијална хеморагија кај 0,4 на 100 пациент-години. Бил забележан мозочен удар или системска емболија на не-ЦНС кај 0,8 на 100 пациент-години.

Овие забелешки во клиничката пракса се во согласност со утврдениот безбедносен профил во оваа индикација.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Била спроведена потенцијална рандомизирана, отворена, мултицентрична, истражувачка студија со слепа проценка на крајната точка (X-VERT) кај 1 504 пациенти (орално антикоагулантно претходно нетретирано и претходно третирано) со невалвуларна атријална фибрилација закажани за кардиоверзија за да се споредат ривароксабан со дозно-приспособено ВКА (рандомизирани 2 : 1), за превенција на кардиоваскуларни настани. Беа применети стратегии на кардиоверзија водени од ТЕЕ (1 – 5 дена од денот на пред третман) или конвенционална кардиоверзија (најмалку три недели пред третманот). Примарната цел на ефикасност (сите мозочни удари, транзиторен исхемичен напад, не-ЦНС системска емболија, миокарден инфаркт и кардиоваскуларна смрт) се појавило кај 5 (0,5 %) пациенти во групата ривароксабан (n = 978) и кај 5 (1,0 %) пациенти во групата со ВКА (n = 492; RR 0,50; 95 % CI 0,15 – 1,73; модифицирана ГТТ популација). Главната безбедносна цел (големи крвавења) се појавиле кај 6 (0,6 %) и кај 4 (0,8 %) пациенти во групата со ривароксабан (n = 988) и во ВКА (n = 499) групи, соодветно (RR 0,76; 95 % CI 0,21 – 2,67; безбедносна популација). Оваа истражувачка студија покажала споредлива ефикасност и безбедност помеѓу групите за третман со ривароксабан и со ВКА при поставување на кардиоверзија.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои се подложни на ПКИ со поставување стент

Спроведена е рандомизирана, отворена, мултицентрична студија (PIONEER AF-PCI) кај 2 124 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои биле подложни на ПКИ, со поставување стент за примарно атеросклеротично заболување, за да се спореди безбедноста на два режима ривароксабан и на еден режим ВКА. Пациентите биле рандомизирани 1: 1: 1 за вкупна 12-месечна терапија. Пациентите со историја на мозочен удар или со ТИА биле исклучени.

Групата 1 примила ривароксабан 15 mg еднаш на ден (10 mg еднаш на ден кај пациенти со клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min) плус инхибитор на P2Y12. Групата 2 примила ривароксабан 2,5 mg двапати на ден плус ДААТ (двојна антиагрегациона терапија т.е. клопидогрел 75 mg [или алтернативен инхибитор на P2Y12] плус ниски дози ацетилсалицилна киселина [АСК]) за 1, 6 или за 12 месеци, придружено со 15 mg ривароксабан (или 10 mg за испитаници со клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min) еднаш на ден плус ниска доза АСК. Групата 3 примила дозно-приспособена ВКА плус ДААТ за 1, 6 или за 12 месеци, придружена со дозно-приспособена ВКА плус ниска доза АСК.

Примарната крајна точка на безбедноста, клинички значајни настани со крвавење, се случиле кај 109 (15,7 %), кај 117 (16,6 %) и кај 167 (24,0 %) испитаници во групата 1, во групата 2 и во групата 3, соодветно (HR 0,59; 95 % CI 0,47 – 0,75; p < 0,001 и HR 0,63; 95 % CI 0,50 – 0,80; p < 0,001, соодветно). Секундарната крајна точка на безбедноста (комбинација од кардиоваскуларни настани кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт

или мозочен удар) се појавила кај 41 (5,9 %), кај 36 (5,1 %) и кај 36 (5,2 %) испитаници во групата 1, во групата 2 и во групата 3, соодветно. Секој од режимите на ривароксабан покажал значително намалување на клинички значајните настани на крвање во споредба со режимот со ВКА, кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои биле подложени на ПКИ со поставување стент.

Примарната цел на PIONEER AF-PCI беше да се процени безбедноста. Податоците за ефикасноста (вклучително и тромбоемболични настани) кај оваа популација се ограничени.

Терапија на ДВТ, БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ

Клиничката програма ривароксабан е дизајнирана да ја демонстрира ефикасноста на ривароксабан во почетниот и во континуируаниот третман на акутни ДВТ и БЕ и во превенцијата на рекурентност.

Биле испитани повеќе од 12 800 пациенти во четири рандомизирани контролирани клинички студии во фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и дополнително била спроведена предефинирана збирна анализа на студиите за Einstein DVT и Einstein PE. Свкупното времетраење на комбинираниот третман во сите студии било до 21 месец.

Во Einstein DVT биле испитувани 3 449 пациенти со акутна ДВТ за третман на ДВТ и за превенција на рекурентни ДВТ и БЕ (пациентите кои манифестирале симптоматска БЕ биле исклучени од оваа студија). Времетраењето на третманот било 3, 6 или 12 месеци, во зависност од клиничката проценка на истражувачот.

За почетната терапија од 3 недели на акутна ДВТ бил даван ривароксабан од 15 mg двапати на ден. Потоа следувал ривароксабан од 20 mg еднаш дневно.

Во Einstein PE, 4 832 пациенти со акутна БЕ биле испитувани за третман на БЕ и за превенција на рекурентни ДВТ и БЕ. Времетраењето на третманот било 3, 6 или 12 месеци во зависност од клиничката проценка на истражувачот.

За почетен третман на акутна БЕ бил даван ривароксабан од 15 mg двапати на ден во текот на три недели.

Потоа следувал ривароксабан од 20 mg еднаш дневно.

И во студијата за Einstein DVT и Einstein PE режимот на третман на компаратори се состоел од еноксапарин употребен најмалку 5 дена во комбинација со третман со антагонист на витамин К, додека PT/INR бил во терапевтски опсег ($\geq 2,0$). Третманот продолжил со антагонист на витамин К, дозно адаптиран за да се одржат вредностите на PT/INR во рамките на терапевтскиот опсег од 2,0 до 3,0.

Во студијата Einstein Extension 1 197 пациенти со ДВТ или со БЕ биле испитувани за спречување на рекурентни ДВТ и БЕ. Времетраењето на третманот било за дополнителни 6 или 12 месеци кај пациенти кои завршиле 6 – 12 месеци третман за венска тромбоемболија, во зависност од клиничката проценка на истражувачот. Ривароксабан 20 mg еднаш на ден бил споредувач со плацебо.

Einstein DVT, PE и Extension употребувале исти предефинирани примарни и секундарни цели за ефикасност. Примарната цел на ефикасност била симптоматска рекурентна ВТЕ,



дефинирана како збир од рекурентна ДВТ или фатална или нефатална БЕ. Секундарната цел на ефикасност била дефинирана како збир на рекурентна ДВТ, нефатална БЕ и севкупен морталитет.

Во Einstein Choice 3 396 пациенти со потврдена симптоматска ДВТ и/или БЕ кои завршиле 6 – 12 месеци антикоагулантна терапија, биле испитувани за превенција на фатална БЕ или нефатална симптоматска рекурентна ДВТ или БЕ. Пациентите со индикација за продолжена терапевтски дозирана антикоагулација беа исклучени од студијата. Времетраењето на третманот траел до 12 месеци во зависност од индивидуалниот датум на рандомизација (медијана: 351 дена). Ривароксабан 20 mg еднаш на ден и ривароксабан 10 mg еднаш на ден се споредуваат со 100 mg ацетилсалицилна киселина еднаш на ден.

Примарната цел на ефикасност била симптоматска рекурентна ВТЕ, дефинирана како збир од рекурентна ДВТ или од фатална или нефатална БЕ.

Во студијата Einstein DVT (видете ја табелата 6), ривароксабан се покажа како неинфериорен во однос на еноксапарин/ВКА за примарна цел на ефикасност ($p < 0,0001$ (тест за неинфериорност); стапка на ризик: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (тест за супериорност)). Предзначената нето клиничка корист (резултат на примарната ефикасност плус големи настани на крвавење) е пријавена со стапка на ризик од 0,67 ((95 % CI: 0,47 – 0,95), номинална p -вредност $p = 0,027$) во корист на ривароксабан. Вредностите на INR беа во рамките на терапевтскиот опсег со просек од 60,3 % од времето за просечно времетраење на третманот од 189 дена, и 55,4 %, 60,1 % и 62,8 % од времето во предвиденото 3-, 6- и 12-месечното планирано времетраење на третманот, соодветно. Во групата еноксапарин/ВКА немало јасна врска помеѓу средното ниво на просечниот центар TTR (време во таргет INR опсег од 2,0 – 3,0) во еднакво димензионираните терциери и инциденцата на рекурентна ВТЕ ($P = 0,932$ за интеракција). Во најголемиот терциер според центарот, стапката на ризик со ривароксабан наспроти варфарин била 0,69 (95 % CI: 0,35 – 1,35).

Стапките на инциденца за примарната безбедносна цел на студијата (големи или клинички значајни помали настани на крвавење) како и секундарната безбедносна цел (големи настани на крвавење) биле слични и за двете терапевтски групи.



Табела 6: Резултати од ефикасноста и безбедноста од фаза III Einstein DVT

Студиска популација	3,449 пациенти со симптоматска акутна длабока венска тромбоза	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеци N = 1,731	Еноксапарин/ВКА ^{b)} 3, 6 или 12 месеци N = 1,718
Симптоматска рекурентна ВТЕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Симптоматска рекурентна БЕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Симптоматска рекурентна ДВТ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Симптоматска БЕ и ДВТ	1 (0,1 %)	0
Фатална БЕ/смрт при која не може да се исклучи БЕ	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Големи или клинички значајни помали крвавења	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Големи крвавења	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

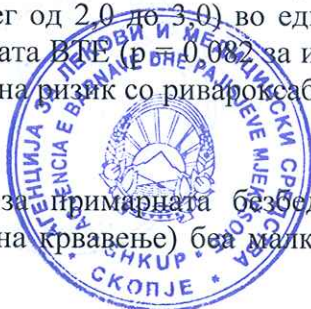
а) Ривароксабан 15 mg двапати на ден во текот на 3 недели, придружено од 20 mg еднаш дневно

б) Еноксапарин најмалку 5 дена, се совпаѓа и е проследено со ВКА

* $p < 0,0001$ (неинфериорност во однос на претходно одредената стапка на ризик од 2,0); стапка на ризик: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (супериорност)

Во студијата Einstein PE (видете ја табелата 7), ривароксабан се покажа како неинфериорен во однос на еноксапарин/ВКА за примарна цел на ефикасност ($p = 0,0026$ (тест за неинфериорност); стапка на ризик: 1,123 (0,749 – 1,684)). Преспецифицираната клиничка придобивка (резултат на примарна ефикасност плус големи настани на крвавење) е пријавена со HR од 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), номинална p -вредност $p = 0,275$). Вредностите на INR се пријавени во рамките на терапевтскиот опсег во просек од 63 % од времето за просечно времетраење на терапијата од 215 дена, а 57 %, 62 % и 65 % од времето во предвиденото 3-, 6- и 12-месечно планирано времетраење на тераписките групи, соодветно. Во групата еноксапарин/ВКА немало јасна релација помеѓу средното ниво на TTR во центарот (време во таргет INR опсег од 2,0 до 3,0) во еднакво димензионираните терциери и инциденцата на рекурентната ВТЕ ($p = 0,082$ за интеракција). Во највисокиот терциер според центарот, стапката на ризик со ривароксабан наспроти варфарин била 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Стапките на инциденца за примарната безбедносна цел (големи или клинички значајни помали настани на крвавење) беа малку пониски во групата за третман со



ривароксабан (10,3 % (249/2 412)) отколку во групата за третман на еноксапарин/ВКА (11,4 % (274/2 405)). Инциденцата на секундарниот исход на безбедност (големи настани со крвање) беше помала во групата на ривароксабан (1,1 % (26/2 412)) отколку во групата на еноксапарин/ВКА (2,2 % (52/2 405)) со стапка на ризик 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

Табела 7: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III на Einstein PE

Студиска популација	4 832 пациенти со акутна симптоматска БЕ	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеци N = 2,419	Еноксапарин/ВКА ^{b)} 3, 6 или 12 месеци N = 2,413
Симптоматска рекурентна ВТЕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Симптоматска рекурентна БЕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Симптоматска рекурентна ДВТ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Симптоматска БЕ и ДВТ	0	2 (< 0,1 %)
Фатална БЕ/смрт при која не може да се исклучи БЕ	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Големи или клинички значајни помали крвањења	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Големи крварења	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

а) Ривароксабан 15 mg двапати на ден во тек на 3 недели, придружено со 20 mg еднаш на ден

б) Еноксапарин најмалку 5 дена, се совпаѓа со и е проследен со ВКА

* $p < 0,0026$ (неинфериорност во однос на претходно одредената стапка на ризик од 2,0); стапка на ризик: 1,123 (0,749 – 1,684)

Била спроведена преспецифицирана збирна анализа од резултатите на студиите Einstein DVT и PE (видете ја табелата 8).

Табела 8: Резултати на ефикасност и безбедност од збирна анализи од фаза III и Einstein PE

Студиска популација	8 281 пациенти со акутна симптоматска ДВТ или ПЕ	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеци N = 4,150	Еноксапарин/ВКА ^{b)} 3, 6 или 12 месеци N = 4,131
Симптоматска рекурентна ВТЕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Симптоматска рекурентна БЕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Симптоматска рекурентна ДВТ	33 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Симптоматска БЕ и ДВТ	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)

Фатална БЕ/смрт при која не може да се исклучи БЕ	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Големи или клинички значајни помали крвавења	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Големи крвавења	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

а) Ривароксабан 15 mg двапати на ден во тек на 3 недели, придружено со 20 mg еднаш на ден

б) Еноксапарин најмалку 5 дена, се совпаѓа со и е проследен со ВКА

* $p < 0,0001$ (неинфериорност во однос на претходно одредената стапка на ризик од 1,75); стапка на ризик: 0,886 (0,661 – 1,186)

Била пријавена преспецифицираната вкупна клиничка придобивка (примарни резултати на ефикасност плус големи настани на крвавење) од збирната анализа со стапка на ризик од 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), номинална p -вредност $p = 0,0244$).

Во студијата Einstein Extension (видете ја табелата 9), ривароксабан бил супериорен во однос на плацебо за резултатите од примарната и од секундарната ефикасност. За примарната безбедносна цел на студијата (големи настани на крвавење), постоела незначителна бројно поголема стапка на инциденца кај пациенти третирани со 20 mg ривароксабан еднаш на ден во споредба со плацебо. Секундарната безбедносна цел на студијата (големи или клинички значајни помали настани на крвавење) покажале повисоки стапки за пациентите лекувани со ривароксабан 20 mg еднаш на ден во однос на плацебо.

Табела 9: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III Einstein Extension

Студиска популација	1 197 пациенти со продолжена терапија и превенција на рекурентна венска тромбоемболија	
	Ривароксабан ^{а)} 6 или 12 месеци N = 602	Плацебо 6 или 12 месеци N = 594
Симптоматска рекурентна ВТЕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Симптоматска рекурентна БЕ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Симптоматска рекурентна ДВТ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Фатална БЕ/смрт при што БЕ не може да се отфрли	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Големи крвавења	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Клинички значајни помали крварења	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

а) Ривароксабан 20 mg еднаш на ден

* $p < 0,0001$ (супериорност); HR: 0,185 (0,087 – 0,393)



Во студијата Einstein Choice (видете ја табелата 10), ривароксабан 20 mg и 10 mg биле супериорни во однос на 100 mg ацетилсалицилна киселина за примарна цел на ефикасност. Главната цел на безбедноста (големи настани на крвавење) била слична за пациентите третирани со ривароксабан 20 mg и 10 mg еднаш на ден во споредба со 100 mg ацетилсалицилна киселина.

Табела 10: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III Einstein Choice

Студиска популација	3 396 пациенти со продолжена превенција на рекурентна венска тромбемболија		
Дозирање на терапија	Ривароксабан 20 mg од N = 1,107	Ривароксабан 10 mg од N = 1,127	АСК 100 mg од N = 1,131
Средно времетраење на терапија [интерквартален опсег]	349 [189 – 362] денови	353 [190 – 362] денови	350 [186 – 362] денови
Симптоматска рекурентна ВТЕ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Симптоматска рекурентна БЕ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Симптоматска рекурентна ДВТ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Фатална БЕ/смрт при што не може да се отфрли БЕ	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Симптоматска рекурентна ВТЕ, МИ, мозочен удар, или поп-CNS системска емболија	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Големи настани на крвавење	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Клинички значајни помали крвавења	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптоматска рекурентна ВТЕ или големи крвавења (клиничка корист)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (супериорност) Ривароксабан 20 mg од наспроти АСК 100 mg од; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

** $p < 0,001$ (супериорност) Ривароксабан 10 mg од наспроти АСК 100 mg од; HR = 0,26 (0,14 – 0,47)

+ Ривароксабан 20 mg од наспроти АСК 100 mg од; HR = 0,44 (0,27 – 0,71), $p = 0,0009$ (номинална вредност)

++ Ривароксабан 10 mg од наспроти АСК 100 mg од; HR = 0,32 (0,18 – 0,55), $p < 0,0001$ (номинална вредност)

Во прилог на фаза III од програмата EINSTEIN спроведено е и потенцијално, неинтервентно, отворено, групно истражување (XALIA) со главна целна одлука, вклучувајќи рекурентни ВТЕ, големо крвавење и смрт. Во клиничката пракса биле



вклучени 5 142 пациенти со акутна ДВТ за да се испита долгорочната безбедност на ривароксабан во споредба со стандардната антикоагулантна терапија. Стапката на големо крвање, рекурентна ВТЕ и смртност од сите причини за ривароксабан беа 0,7 %, 1,4 % и 0,5 %, соодветно. Постоеле разлики во основните карактеристики на пациентите, вклучувајќи возраст, карцином и бубрежно оштетување. Била искористена претходно одредена анализа за определување на намерата за приспособување кон основните измерени разлики, но останатиот дел може, и покрај ова, да влијае врз резултатите. Коефициентот на стапката на ризик во споредба со ривароксабан и стандардната терапија за големи крвавења, рекурентни ВТЕ и смрт од сите причини бил 0,77 (95 % CI 0,40 – 1,50), 0,91 (95 % CI 0,54 – 1,54) и 0,51 (95 % CI 0,24 – 1,07), соодветно. Овие резултати во клиничката пракса се во согласност со утврдениот безбедносен профил во оваа индикација.

Пациенти со висок ризик и со тројно позитивен антифосфолипиден синдром

Во рандомизирана, отворена, мултицентрична студија спонзорирана од истражувач, со затскриена оценка до крајната цел на студијата, ривароксабан бил споредуван со варфарин кај пациенти со историја на тромбоза, со дијагноза на APS и со висок ризик од тромбоемболиски настани (позитивни на сите 3 антифосфолипидни тестови: лупус антикоагулант, антикардиолипински антитела и анти-бета 2-гликопротеин 1 антитела). Студијата била предвреме прекината по вклучувањето на 120 пациенти заради повеќе тромботични настани кај пациентите во групата со ривароксабан. Средното време на следење било 569 дена. На терапија со ривароксабан од 20 mg биле ставени 59 пациенти по случаен избор (15 mg за пациентите со клиренс на креатинин < 50 mL/min) и на терапија со варфарин 61 пациент по случаен избор (INR 2,0 – 3,0). Тромбоемболиски настани се појавиле кај 12 % од пациентите третирани со ривароксабан (4 исхемични мозочни удари и 3 миокардни инфаркти). Не биле забележани тромбоемболиски настани кај пациентите третирани со варфарин. Големи крвавења се појавиле кај 4 пациенти (7 %) од групата третирана со ривароксабан и кај 2 пациенти (3 %) од групата третирана со варфарин.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од студиите со референтниот медицински препарат што содржи ривароксабан во една или во повеќе подгрупи на педијатриска популација за третман на тромбоемболиски настани.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги доставува резултатите од студиите со референтниот медицински препарат што содржи ривароксабан во сите подгрупи на педијатриска популација при превенција на тромбоемболиски настани (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Ривароксабан брзо се апсорбира со максимални концентрации (C_{max}) кои се појавуваат 2 – 4 часа по земањето на таблетата.
Оралната апсорпција на ривароксабан е речиси целосна и оралната биорасположливост е висока (80 – 100 %) во доза од 2,5 mg и од 10 mg, без оглед дали



се зема на гладно или со храна. Внесувањето храна не влијае врз AUC вредноста или врз C_{max} на ривароксабинот во доза од 2,5 mg и од 10 mg.

Внесувањето со храна не влијае на AUC вредноста или на C_{max} на ривароксабан во доза од 2,5 mg и од 10 mg.

Поради намален степен на апсорпција беше утврдена орална биорасположливост од 66 % за таблетата од 20 mg доколку лекот се зема на гладно. Кога се земаат таблетите ривароксабан 20 mg заедно со храна биле забележани зголемувања на средната AUC вредност од 39 %, во споредба кога таблетите се внесуваат на гладно, што укажува на скоро целосна апсорпција и на висока орална биорасположливост. Ривароксабан Алкалоид од 15 mg и од 20 mg треба да се зема заедно со храна (видете го делот 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е приближно линеарна до околу 15 mg еднаш на ден ако лекот се зема на гладно. Во услови кога се земаат со храна, таблетите ривароксабан од 10 mg, 15 mg и од 20 mg покажаа дозно-пропорционален одговор. При повисоки дози, ривароксабан покажува ограничена апсорпција со намалена биорасположливост заради растворливоста и намалената стапка на апсорпција со зголемување на дозата.

Фармакокинетиката на ривароксабан е умерено варијабилна со интериндивидуална разлика (CV %), којашто се движи од 30 % до 40 %.

Апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на неговото ослободување во гастроинтестиналниот тракт. Било пријавено намалување на AUC вредноста и на C_{max} од 29 % и од 56 % во однос на таблета, кога ривароксабан гранулат бил ослободен во дисталното тенко црево. Изложеноста дополнително се намалува кога ривароксабан ќе се ослободи во дисталното тенко црево или во нагорниот колон. Затоа, треба да се избегнува употреба на ривароксабан дистално од желудникот, бидејќи тоа може да доведе до намалена апсорпција и изложеност поврзана со ривароксабан.

Биорасположливоста (AUC и C_{max}) е споредлива за 20 mg ривароксабан употребен орално како здробена таблета измешана во пире од јаболка или растворена во вода и земена преку гастрична цевка со течна храна, во споредба со цела таблета. Со оглед на предвидливиот, дозно-пропорционален фармакокинетски профил на ривароксабан, резултатите од биорасположливоста од оваа студија се најверојатно применливи за пониски дози ривароксабан.

Дистрибуција

Врзувањето со плазма-протеините кај луѓето е високо, приближно од 92 % до 95 %, при што серумскиот албумин е главната компонента на врзување. Волуменот на дистрибуција е умерен со V_{ss} приближно 50 литри.

Биотрансформација и елиминација

Од примената доза ривароксабан приближно 2/3 подлежи на метаболичко разградување, при што половина од тоа се елиминира бубрежно, а другата половина се елиминира по фекален пат. Последната 1/3 од примената доза подлежи на директна бубрежна екскреција како непроменета активна супстанција во урината, главно преку активна бубрежна секреција.

Ривароксабан се метаболизира преку CYP3A4, CYP2D2 и преку CYP-независни механизми. Оксидативната деградација на морфодинон и хидролизата на амидните врски се главните места на биотрансформацијата. Врз основа на *in vitro*



испитувањата, ривароксабан е супстрат на транспортните протеини Р-гр (Р-гликопротеин) и Всгр (резистентен протеин на рак на дојка).

Непроменетиот ривароксабан е најважното соединение во човечката плазма, без присуство на поголеми или активни метаболити кои циркулираат. Со системски клиренс од околу 10 l/h, ривароксабан може да се класифицира како супстанција со низок клиренс. По интравенска примена на доза од 1 mg, полуживотот на елиминација е околу 4,5 часа. По перорална употреба, елиминацијата е ограничена од стапката на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата се појавува со терминален полуживот од 5 до 9 часа кај млади лица и со терминален полуживот од 11 до 13 часа кај постари лица.

Специјални популации

Пол

Не се појавија клинички значајни разлики во фармакокинетиката и во фармакодинамиката помеѓу машки и женски пациенти.

Постара популација

Постарите пациенти имаат повисока плазма-концентрација во однос на помладите пациенти, со средни вредности на AUC за приближно 1,5 пати повисоки, главно како резултат на намален (очигледен) вкупен и ренален клиренс. Не е потребно приспособување на дозата.

Различни категории на тежина

Екстремите во телесната тежина (< 50 kg или > 120 kg) имаа само мало влијание врз концентрациите на ривароксабан во плазмата (помалку од 25 %). Не е потребно приспособување на дозата.

Меѓуетнички разлики

Не се забележани клинички релевантни меѓуетнички разлики меѓу белата, афро-американската, шпанската, јапонската или кинеската популација на пациенти во однос на фармакокинетиката и на фармакодинамиката на ривароксабан.

Хепатално оштетување

Пациенти со цироза со лесно оштетување на црниот дроб (класифицирани како Child Pugh A) покажале само мали промени во фармакокинетиката на ривароксабан (зголемување за 1,2 пати на AUC вредноста на ривароксабан во просек), речиси споредливо со нивната соодветна здрава контролна група. Кај пациенти со цироза со умерено хепатално оштетување (класифицирано како Child Pugh B), средната AUC вредност на ривароксабан била значително повисока за 2,3 пати во однос на здравите доброволци. Неврзаната AUC вредност била зголемена за 2,6 пати. Кај овие пациенти исто така е забележана намалена бубрежна елиминација на ривароксабан, слична на пациентите со умерено оштетување на бубрезите. Нема податоци за пациенти со сериозно оштетување на црниот дроб.

Инхибицијата на активноста на факторот Ха била зголемена за 2,6 пати кај пациенти со умерено оштетување на црниот дроб во споредба со здрави волонтери; продолжувањето на PT беше слично зголемено за фактор 2,1. Пациентите со умерено оштетување на црниот



дроб беа почувствителни на ривароксабан што резултираше во поостра врска ФК/ФД помеѓу концентрацијата и РТ.

Ривароксабан Алкалоид е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички релевантен ризик од крвање, вклучително и цирозни пациенти со Child Pugh B и C (видете го делот 4.3).

Бубрежно оштетување

Имаше зголемување на изложеноста на ривароксабан во корелација со намалувањето на бубрежната функција, како што се проценува преку мерења на клиренсот на креатинин. Кај лица со благо (клиренс на креатинин 50 – 80 ml/min), умерено (клиренс на креатинин 30 – 49 ml/min) и сериозно (клиренс на креатинин 15 – 29 ml/min) бубрежно оштетување, концентрациите на ривароксабан во плазмата (AUC) се зголемени соодветно за 1,4, за 1,5 и за 1,6 пати. Соодветните зголемувања на фармакодинамичките ефекти беа поизразени. Кај лица со благо, умерено и со тешко бубрежно оштетување, целокупната инхибиција на активноста на факторот Ха е зголемена за фактор 1,5, 1,9 и 2,0, соодветно, во споредба со здрави волонтери; продолжувањето на РТ беше слично зголемено со фактор од 1,3, 2,2 и од 2,4, соодветно. Нема податоци за пациенти со клиренс на креатинин < 15 ml/min.

Поради високото врзување со плазма-протеините, ривароксабан не се очекува да биде дијализабилен.

Не се препорачува употреба кај пациенти со клиренс на креатинин < 15 ml/min. Ривароксабан Алкалоид треба внимателно да се користи кај пациенти со клиренс на креатинин 15 – 29 ml/min (видете го делот 4.4).

Податоци за фармакокинетика кај пациенти

Кај пациенти кои примаат ривароксабан од 20 mg еднаш на ден, за лекување акутна ДВТ, геометриската просечна концентрација (90 % интервал на предвидување) 2 – 4 часа и околу 24 часа по дозата (приближно претставува максимална и минимална концентрација во текот на интервалот на дозата) беше 215 (22 – 535) и 32 (6 – 239) mcg/l, соодветно.

Фармакокинетичка/фармакодинамичка врска

Фармакокинетичката/фармакодинамичката врска (ФК/ФД) помеѓу концентрацијата на ривароксабан во плазмата и неколку крајни точки на ФД (инхибиција на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е оценета по примена на широк опсег на дози (5 – 30 mg двапати на ден). Врската помеѓу концентрацијата на ривароксабан и активноста на фактор Ха најдобро беше опишана со модел Emax. За РТ, моделот на линеарно пресретнување генерално ги опишува податоците подобро. Во зависност од различните употребени реагенси за РТ, наклонот значително се разликуваше. Кога се користеше Neoripastin РТ, почетната РТ беше околу 13 s, а наклонот беше околу 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите од анализите на ФК/ФД во фаза II и III беа во согласност со податоците утврдени кај здрави испитаници.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста не се утврдени за деца и за адолесценти до 18 години.

5.3 Претклинички податоци за безбедност



Неклиничките податоци укажуваат на тоа дека не постои посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при еднократно дозирање, фототоксичност, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсичност кај млади лица.

Ефектите забележани во студиите за токсичност при повторени дози главно се должат на потенцираното фармакодинамско дејство на ривароксабан. Кај стаорци забележано е зголемено ниво на IgG и на IgA во плазмата при клинички значајни нивоа на изложеност.

Кај стаорци не се забележани ефекти врз плодноста кај мажјцаците и кај женките. Студиите врз животни покажаа репродуктивна токсичност поврзана со фармаколошкиот механизам на дејство на ривароксабан (на пр. хеморагични компликации). При клинички значајни концентрации во плазмата забележана е ембрио-фетална токсичност (постимплантациски губиток, задоцнета/напредната осификација, мултипли, светло-обоени хепатални дамки) и зголемена инциденца на вообичаени малформации, како и промени на плацентата. Во пре- и постнаталните студии кај стаорци забележана е намалена одржливост на подмладокот во дози што биле токсични за женките.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

Натриум лаурилсулфат

Лактоза

Полоксамер 188

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натриум

Магнезиум стеарат

Силициум диоксид, колоиден, безводен

Филм-обвивка

Хипермелоза

Титаниум диоксид (E171)

Макрогол 3350

Црвен железо оксид (E172)

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување



Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!
Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Ривароксабан Алкалоид 15 mg филм-обложени таблети

Таблетите се спакувани во Al/PVC/PE/PVdC блистер, секој содржи 14 таблети
Кутијата содржи 28 таблети (2 блистера со по 14 таблети) или 42 таблети (3 блистера со по 14 таблети) и упатство за корисникот.

Ривароксабан Алкалоид 20 mg филм-обложени таблети

Таблетите се спакувани во Al/PVC/PE/PVdC блистер, секој содржи 14 таблети.
Кутијата содржи 28 таблети (2 блистера со по 14 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

Здробените таблети

Таблетите Ривароксабан може да се издробат и да се растворот во 50 ml вода и да се примат преку назогастрична сонда или преку гастрична сонда за хранење, по потврда дека сондата е правилно поставена во желудникот. Потоа сондата треба да се измие со вода.

Бидејќи апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на ослободување на активната супстанција, потребно е да се избегнува употребата на ривароксабан дистално од желудникот. Тоа може да резултира со намалена апсорпција на активната супстанција и со тоа да се намали количеството на активната супстанција во организмот.

По примена на дозата на издробената таблета ривароксабан од 15 mg или од 20 mg веднаш мора да следува внесување храна

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Алкалоид АД Скопје
бул. А. Македонски бр 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 3104 000
факс: +389 2 3104 021
www.alkaloid.com.mk



8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2021 година.



