

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек подлежи на дополнителен мониторинг. Тоа ќе овозможи побрзо препознавање на нови информации за безбедноста. Од професионалните здравствени работници е побарано да пријават било какви сомнителни несакани реакции. Видете дел 4.8 за тоа како да ги пријавите несаканите дејства на лекот.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

XANIRVA / КСАНИРВА 15 mg филм-обложена таблета

XANIRVA / КСАНИРВА 20 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

КСАНИРВА 15 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 15 mg ривароксабан.

КСАНИРВА 20 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg ривароксабан.

Помошни супстанции со познато дејство:

КСАНИРВА 15 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 171,0 mg лактоза монохидрат.

КСАНИРВА 20 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 228,0 mg лактоза монохидрат.

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

КСАНИРВА 15 mg филм-обложени таблети:

црвени, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети, со дијаметар од околу 9.5 mm и втисната ознака "15" од едната страна и необележани од другата страна на таблетата.

КСАНИРВА 20 mg филм-обложени таблети:

црвеникаво-кафени, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети, со дијаметар од околу 10.5 mm и втисната ознака "20" од едната страна и необележани од другата страна на таблетата.



4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

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

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

Педијатриска популација

КСАНИРВА 15 mg филм-обложени таблети:

Третман на венска тромбоемболија (ВТЕ) и превенција на рекурентна ВТЕ кај деца и адолесценти на возраст под 18 години со телесна тежина од 30 kg до 50 kg по најмалку 5 дневна почетна парентерална антикоагулантна терапија.

КСАНИРВА 20 mg филм-обложени таблети:

Третман на венска тромбоемболија (ВТЕ) и превенција на рекурентна ВТЕ кај деца и адолесценти на возраст под 18 години со телесна тежина од над 50 kg по најмалку 5 дневна почетна парентерална антикоагулантна терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти

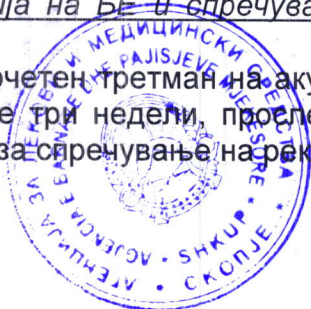
Препорачаната доза е 20 mg ривароксабан, еднаш на ден, што воедно е и максимална препорачана дневна доза.

Третманот со Ксанирва треба да продолжи долготрајно, сè додека користа од превенција на мозочен удар и на системска емболија го надминува ризикот од крвање (видете дел 4.4).

Доколку се пропушти доза, пациентот треба веднаш да го земе лекот Ксанирва и да продолжи следниот ден со употреба еднаш на ден, во согласност со препораките. Не треба да се зема двојна доза во еден ден за да се надомести пропуштената доза.

Терапија на ДВТ, терапија на БЕ и спречување на рекурентни ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти

Препорачаната доза за почетен третман на акутна ДВТ или БЕ е 15 mg, двапати на ден во текот на првите три недели, проследено со 20 mg, еднаш на ден за континуирано лекување и за спречување на рекурентни ДВТ и БЕ.



Краткотрајна терапија (најмалку 3 месеци) треба да се земе предвид кај пациенти со ДВТ или со БЕ предизвикани од некој голем, транзиторен фактор на ризик (на пр. неодамнешна голема операција или траума). Подолготрајно лекување треба да се земе предвид кај пациенти со предизвикани ДВТ или БЕ кои не се поврзани со големи, транзиторни фактори на ризик, непредизвикани ДВТ или БЕ или историја на рекурентни ДВТ или БЕ.

Кога е индицирана продолжена превенција од рекурентни ДВТ и БЕ (по завршување на терапијата за ДВТ или за БЕ во времетраење од најмалку 6 месеци), 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 рекурентни ДВТ или БЕ при продолжена превенција со 10 mg Ксанирва еднаш дневно, треба да се земе предвид доза на Ксанирва од 20 mg еднаш дневно.

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

	Временски период	Шема на дозирање	Вкупна дневна доза
Терапија и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ	Ден 1 - 21	15 mg, два пати на ден	30 mg
	Ден 22 и понатаму	20 mg, еднаш на ден	20 mg
Превенција на рекурентни ДВТ и БЕ	По завршување на терапија за ДВТ или БЕ во времетраење од најмалку 6 месеци	10 mg еднаш на ден или 20 mg еднаш дневно	10 mg или 20 mg

Ако се пропушти дозата за време на лекувањето со 15 mg два пати дневно (ден 1 - 21), пациентот треба веднаш да земе Ксанирва за да обезбеди внес на дневна доза од 30 mg Ксанирва. Во овој случај, две таблети од 15 mg може да се земат одеднаш. Пациентот треба да продолжи со редовно земање 15 mg два пати на ден следниот ден, како што е препорачано.

Ако се пропушти дозата додека трае терапијата со земање доза еднаш дневно, пациентот треба веднаш да земе Ксанирва и да продолжи следниот ден со земање на дозата еднаш дневно, како што е препорачано. Дозата не треба да се дуплира истиот ден за да се надомести пропуштената доза.



Терапија на ВТЕ и превенција на рекурентна ВТЕ кај деца и кај адолесценти

Терапијата кај деца и адолесценти под 18 години треба да се започне минимум по 5 дена од почетна терапија со парентерални антикоагуланси (видете го делот 5.1).

Дозата за деца и адолесценти се пресметува според телесната тежина.

- Телесна тежина од 30 до 50 kg:

препорачаната доза е 15 mg ривароксабан, еднаш на ден. Тоа е максималната дневна доза.

- Телесна тежина 50 kg или над 50 kg:

препорачаната доза е 20 mg ривароксабан еднаш на ден. Тоа е максималната дневна доза.

- За пациенти со телесна тежина помала од 30 kg, погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот на производите кои содржат ривароксабан во форма на гранули за перорална суспензија, ако се достапни.

Потребно е редовно следење на телесната тежина кај деца и прилагодување на дозата. На тој начин ќе се обезбеди одржување на тераписката доза. Дозата треба да се прилагоди само врз основа на промените во телесната тежина.

Терапијата кај деца и кај адолесценти треба да се продолжи минимум 3 месеци. Ако е клинички потребно, терапијата може да се продолжи максимум до 12 месеци. При примена кај деца, нема достапни податоци за намалување на дозата по 6 месеци терапија. Кај секој пациент поединечно треба да се процени односот корист-ризик од продолжување на терапијата по 3 месеци, земајќи го предвид ризикот од рекурентна тромбоза наспроти потенцијалниот ризик од крвање.

Ако се пропушти доза, пропуштената доза треба да се земе веднаш штом се забележи, но само истиот ден. Доколку тоа не е возможно, пациентот треба да ја прескокне дозата и да продолжи со земање на следната доза како што е пропишано. Пациентот не треба да земе две дози за да ја надомести пропуштената доза.

Преминување од терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) на терапија со Ксанирва

- Превенција на мозочен удар и на системска емболија: терапијата со ВКА треба да се прекине и треба да се иницира терапија со Ксанирва кога $INR \leq 3.0$.
- За возрасни пациенти кои се на терапија за ДВТ, БЕ или за превенција на нивно повторно појавување и за педијатриски пациенти на терапија за ВТЕ и превенција на повторно појавување, терапијата со ВКА треба да се прекине и треба да се иницира терапија со Ксанирва, кога $INR \leq 2.5$.



Кога пациентите преминуваат од терапија со ВКА на терапија со Ксанирва, вредностите на Интернационалниот нормализиран сооднос (International Normalised Ratio-INR) би можеле да бидат лажно покачени по внесувањето на Ксанирва. INR не е валиден за мерење на антикоагулантната активност на Ксанирва и затоа не треба да се користи (видете го делот 4.5).

Преминување од терапија со Ксанирва на терапија со антагонисти на витамин К (ВКА)

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

Кај пациентите кои преминуваат од Ксанирва на ВКА, ВКА треба да се дава истовремено сè додека INR не е ≥ 2.0 . Во првите два дена од периодот на преминување треба да се користи стандардното почетно дозирање со ВКА, кое продолжува со ВКА дозирање, согласно INR тестирањето. Додека пациентите се истовремено на Ксанирва и на ВКА, INR не треба да се тестира порано од 24 часа по претходната доза, но пред следната доза на Ксанирва. Кога ќе се прекине терапијата со Ксанирва, тестирањето со INR може да се изврши со сигурност, најмалку 24 часа по последната доза (видете ги деловите 4.5 и 5.2).

Педијатриски пациенти

Децата кои преминуваат од терапија со Ксанирва на ВКА треба да продолжат со употреба на Ксанирва уште 48 часа по првата доза на ВКА. По два дена конкомитантна терапија треба да се испита INR пред апликација на следната планирана доза Ксанирва. Ксанирва и ВКА треба да се даваат истовремено сè до постигнување на INR од ≥ 2.0 . Кога ќе се прекине со употреба на Ксанирва, INR може да се испита со сигурност најмалку 24 часа по внес на последната доза (видете дел 4.5).

Преминување од терапија со парентерални антикоагуланси на терапија со Ксанирва

За пациентите кои моментално примаат парентерални антикоагуланси, треба да се прекине со парентералниот антикоагуланс и да се започне со употреба на Ксанирва, 0 до 2 часа пред следното определено време кога треба да се примени парентералниот лек (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 Ксанирва на терапија со парентерални антикоагуланси

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

Специјални популации



Ренално оштетување

Возрасни пациенти:

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

За дозирање кај пациентите со умерено бубрежно нарушување (клиренс на креатинин 30-49 ml/min) или со сериозно (клиренс на креатинин 15-29 ml/min) бубрежно оштетување, се препорачува следното:

- За превенција на инсулт и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, препорачаната доза е 15 mg, еднаш на ден (видете го делот 5.2).
- За терапија за ДВТ, за терапија за БЕ и за спречување на рекурентни ДВТ и БЕ: пациентите треба да се третираат со доза од 15 mg, два пати на ден во текот на првите 3 недели. Потоа, кога препорачаната доза е 20 mg, еднаш на ден, треба да се размисли за намалување на дозата од 20 mg, еднаш на ден на 15 mg, еднаш на ден, ако проценетиот ризик за крвање на пациентот го надминува ризикот од рекурентни ДВТ и БЕ. Препораката за употреба на 15 mg се заснова на моделирање на ФК 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 прилагодување на дозата.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со слабо ренално оштетување (клиренс на креатинин 50-80 ml/min) (видете го делот 5.2).

Педијатриска популација:

- Деца и адолесценти со слабо ренално оштетување (стапка на гломеруларна филтрација 50-80 ml/min/1.73 m²): не е потребно прилагодување на дозата, според податоците за возрасни пациенти и ограничените податоци за педијатриски пациенти (видете го делот 5.2).
- Деца и адолесценти со умерено или тешко ренално оштетување (стапка на гломеруларна филтрација < 50 ml/min/1.73 m²): ривароксабан не се препорачува за употреба бидејќи нема клинички податоци (видете дел 4.4).

Хепатално нарушување

Лекот Ксанирва е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички значаен ризик од крвање, вклучително и пациенти со цироза со Child Pugh B и C (видете ги деловите 4.3 и 5.2). Нема достапни клинички податоци за деца со хепатално нарушување.

Постари пациенти

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

Телесна тежина



Нема потреба од приспособување на дозата за возрасни (видете го делот 5.2). За педијатриски пациенти, дозата се одредува врз основа на телесната тежина.

Пол

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

Пациенти подложени на кардиоверзија

Ксанирва 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 примале антикоагулантна терапија, третманот со Ксанирва треба да започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата за да се обезбеди соодветна антикоагулација (видете дел 5.1 и 5.2). За сите пациенти, пред кардиоверзијата треба да се побара потврда дека пациентот земал Ксанирва според препораките. При донесување на одлуката за започнување и времетраење на третманот, треба да се земат предвид утврдените упатства за антикоагулантна терапија кај пациенти подложени на кардиоверзија.

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

Постои ограничено искуство за намалена доза од 15 mg Ксанирва, еднаш на ден (или 10 mg ривароксабан, еднаш на ден за пациенти со умерено ренално оштетување [клиренс на креатинин 30 – 49 ml/мин]) како додаток на терапијата со P2Y12 инхибитор до најмногу 12 месеци кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација на кои им е потребна перорална антикоагулантна терапија и се подложени на ПКИ со поставување на стент (видете дел 4.4 и 5.1).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ксанирва за индикацијата превенција на инсулт и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација не се утврдени за деца на возраст од 0 до 18 години. Нема достапни податоци. Затоа, Ксанирва не се препорачува за употреба кај деца под 18-годишна возраст за други индикации освен за третман на ВТЕ и превенција на повторна појава на ВТЕ.

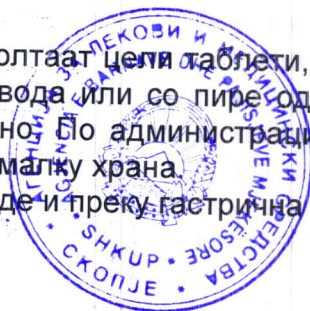
Начин на употреба

Возрасни пациенти

Ксанирва е наменет за перорална употреба. Таблетите треба да се земаат со храна (видете дел 5.2).

Кршење на таблетите

За пациенти кои не можат да проголтаат цели таблетки, таблетата Ксанирва може да се здроби и да се измеша со вода или со пире од јаболка непосредно пред употребата и да се земе перорално. По администрацијата на вака издробената таблета, веднаш треба да се земе малку храна. Издробената таблета може да се даде и преку гастрична сонда (видете ги деловите 5.2 и 6.6).



Деца и адолесценти со телесна тежина од 30 kg до 50 kg (се однесува на Ксанирва 15 mg)

Деца и адолесценти со телесна тежина над 50 kg (се однесува на Ксанирва 20 mg)

Лекот Ксанирва е наменет за перорална употреба.

На пациентот треба да му се даде совет таблетата да ја проголта со течност. Таблетата треба да се зема и со храна (видете дел 5.2). Таблетите треба да се земаат на временски интервал од околу 24 часа.

Во случај пациентот веднаш да ја исплука дозата или да поврати во рок од 30 минути од апликацијата на дозата, треба да се даде нова доза. Но, ако пациентот поврати по повеќе од 30 минути по дозирањето, дозата не треба да се дава повторно, туку да се земе следната доза според препорачаниот распоред на дозирање.

Таблетата не смее да се подели во обид да се добие помала доза.

Кршење на таблетите

За пациенти кои не можат да проголтаат цели таблети, постои и фармацевтска форма на ривароксабан гранули за перорална суспензија. Ако оваа форма не може веднаш да се набави, при препорачани дози од 15 mg или 20 mg, таблетата Ксанирва може да се здоби и да се измеша со вода или со пире од јаболко непосредно пред употребата и да се земе перорално.

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

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Клинички значајно активно крвање.
- Лезија или состојба, за која се смета дека носи значителен ризик од големо крвање, како 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, апиксабан, 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, вклучувајќи 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

За време на лекувањето се препорачува клиничко следење во согласност со антикоагулантната пракса.

Ризик од хеморагија

Како и со другите антикоагуланти, пациентите кои земаат Ксанирва треба внимателно да се следат за знаци на крвање. Се препорачува внимателно да се користи при состојби со зголемен ризик од крвање. Употребата на Ксанирва 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, генито-уринарно, вклучително и абнормално вагинално или зголемено менструално крвање) и анемија при долготраен третман со ривароксабан споредено со ВКА терапија. Поради тоа, покрај соодветното клиничко следење, лабораториското одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит, може да е од важност за откривање на окултно крвање и одредување на клиничката важност за отворено крвање, онаму каде што се проценува дека е соодветно.

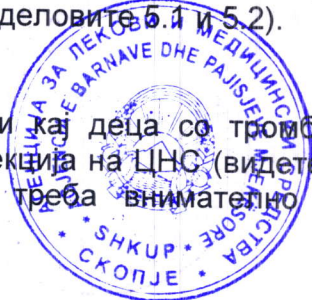
Кај неколку подгрупи на пациенти, како што е детално прикажано подолу, постои зголемен ризик од крвање. Овие пациенти треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на компликации од крвање и од анемија по започнување на терапијата (видете го делот 4.8).

Секој необјаснет пад на хемоглобинот или на крвниот притисок треба да води кон барање на место на крвање.

Иако за 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 податокот 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).

Педијатриска популација

Постојат ограничени податоци кај деца со тромбоза на церебралните вени и венски синуси кои имаат инфекција на ЦНС (видете дел 5.1). Пред и за време на третманот со ривароксабан треба внимателно да се процени ризикот од крвање.



Ренално оштетување

Кај возрасни 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. Ксанирва 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).

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

Ксанирва не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти со умерено или тешко ренално оштетување (стапка на гломеруларна филтрација < 50 ml/min/1.73 m²) бидејќи нема достапни клинички податоци.

Интеракција со други лекови

Употребата на Ксанирва не се препорачува кај пациенти кои примаат истовремен системски третман со азолни антимикотици (како што се кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или со 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. Нема клинички податоци за деца кои се на конкомитантна системска терапија со силни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp (видете дел 4.5).

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

Други хеморагични фактори на ризик

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

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

Пациенти со карцином



Пациентите со малигно заболување може да бидат изложени на поголем ризик од крварење или тромбоза, Индивидуалната корист од антитромботичниот третман треба да се мери во однос на ризикот од крварење кај пациенти со активен карцином зависен од локацијата на туморот, антинеопластичната терапија и фазата на болеста. Туморите лоцирани во гастроинтестиналниот тракт или генитоуринарниот тракт се поврзани со поголем ризик од крварење за време на терапијата со ривароксабан.

Кај пациенти со малигни болести со висок ризик на крварење, употребата на ривароксабан е забранета (видете дел. 4.3)

Пациенти со вештачки залистоци

Ривароксабан не треба да се користи за тромбопрофилакса кај пациенти кои неодамна биле подложени на транскатетерска замена на аортната валвула (aortic valve replacement -TAVR). Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се проучени кај пациенти со простетски срцеви залистоци, поради тоа што нема податоци кои би укажувале дека Ксанирва овозможува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. За овие пациенти не се препорачува лекување со Ксанирва.

Пациенти со антифосфолипиден синдром

Орални антикоагуланти со директно дејство (Direct acting Oral Anticoagulants-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 антитела), третманот со DOAC е поврзан со зголемена стапка на рекурентни тромботични настани во споредба со терапија со антагонист на витамин К.

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

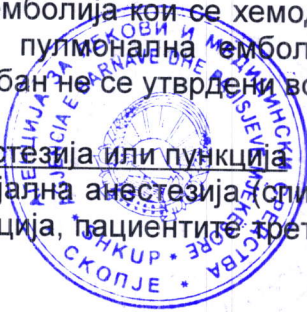
Достапни се клинички податоци од интервентна студија со примарна цел да се процени безбедноста кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација кои се подложени на ПКИ со поставување стент. Податоците од ефикасноста кај оваа популација се ограничени (видете дел 4.2 и 5.1). Нема достапни податоци за такви пациенти со историја на инсулт/транзитoren исхемичен напад (ТИА).

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

Ксанирва не се препорачува како алтернатива на нефракционираниот хепарин кај пациенти со белодробна емболија кои се хемодинамски нестабилни или може да примаат тромболиза или пулмонална емболектомија, бидејќи безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени во овие клинички ситуации.

Спинална епидурална анестезија или пункција

Кога се користи невроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антитромботични лекови



за спречување на тромбоемболиски компликации се изложени на ризик од појава на епидурален или на спинален хематом, што може да доведе до долготрајна или до трајна парализа. Ризикот од овие несакани дејства може да се зголеми при постоперативна употреба на вградени епидурални катетри или при истовремена употреба на лекови што 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, кај пациентите со антикоагулантна терапија или кај пациентите кои треба да примаат антикоагулантна терапија за тромбoproфилакса, лекарот треба да ја земе предвид потенцијалната корист наспроти ризикот. Во овие ситуации, нема клиничко искуство за употребата на ривароксабан од 15 mg или 20 mg.

За да се намали потенцијалниот ризик од крвање поврзан со истовремена употреба на ривароксабан и на невроаксијална (епидурална/спинална) анестезија или пункција на 'рбетниот столб, треба да се земе предвид фармакокинетскиот профил на ривароксабан. Поставувањето 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 на постигнување на доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато и треба да се процени според ургентноста на дијагностичката процедура. За отстранување на епидуралниот катетер и врз основа на општите карактеристики на ФК, треба да поминат најмалку 2 полуживоти, односно најмалку 18 часа кај млади возрасни пациенти и 26 часа кај постари пациенти по последната употреба на ривароксабан (видете го делот 5.2). Следната доза ривароксабан треба да се даде не порано од 6 часа по отстранувањето на катетерот.

Доколку се појави трауматска пункција, употребата на ривароксабан треба да се одложи за 24 часа. Нема достапни податоци за времето кога да се постави или отстрани невроаксијален катетер кај деца додека се на терапија со ривароксабан. Во ваков случај, третманот со ривароксабан треба да се прекине и да се земе во предвид употреба на парентерален антикоагуланс со кратко дејство.

Препораки за дозирање пред и по инвазивни процедури и хируршка интервенција

Доколку е потребна инвазивна постапка или хируршка интервенција, употребата на Ксанирва треба да се прекине најмалку 24 часа пред интервенцијата, доколку е можно и врз основа на клиничката проценка на лекарот.

Доколку постапката не може да се одложи треба да се процени зголемениот ризик од крвање наспроти итноста на интервенцијата. Со терапија со Ксанирва треба повторно да се започне што е можно побргу по инвазивната постапка или по хируршката интервенција, доколку клиничката состојба го дозволува тоа и ако се воспостави соодветна хемостаза, утврдена од лекарот кој ја спроведува терапијата (видете го делот 5.2).



Постари пациенти

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

Дерматолошки реакции

За време на постмаркетиншкото следење, пријавени се сериозни реакции на кожата, вклучително и Стивенс-Џонсон-ов синдром/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром асоцирани со употребата на ривароксабан (видете го делот 4.8). Се смета дека пациентите се изложени на најголем ризик од овие реакции на почетокот на терапијата: реакцијата се појавува во најголем број од случаите во текот на првите недели од лекувањето. Употребата на ривароксабан треба да се прекине при прва појава на тежок исип на кожата (на пример, интензивно ширење и/или појава на плускави), или при појава на кој било друг знак на преосетливост поврзан со мукозни лезии.

Информации за помошните состојки на лекот

Ксанирва содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми како што се нетолеранција на галактоза, целосен недостиг на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

Овиј лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една филм-обложена таблета, и се смета за 'sodium-free', односно за лек со незначителна содржина на натриум.

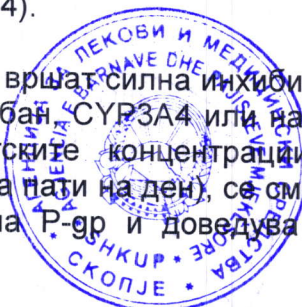
4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат. За педијатриската популација треба да се земат предвид долунаведените податоци за интеракции добиени кај возрасни пациенти и предупредувањата од дел 4.4.

Инхибитори на CYP3A4 и на P-gp

Истовремената употреба на ривароксабан со кетоконазол (400 mg еднаш на ден) или со ритонавир (600 mg два пати 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 крвање. Поради тоа, употребата на Ксанирва не се препорачува кај пациенти кои примаат истовремена системска терапија со азолни антимикотици, како што се кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или со 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 патиштата на елиминација на ривароксабан, CYP3A4 или на P-gp, се очекува во помал степен да ги зголемат плазматските концентрации на ривароксабан. На пример, кларитромицин (500 mg два пати 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, три пати на ден кој умерено ги инхибира CYP3A4 и P-гр. 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 високо ризичните пациенти.

Кај испитаниците со мало ренално оштетување, еритромицин (500 mg три пати 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 функција. На бубрезите. Кај испитаниците со умерено бубрежно оштетување, еритромицин доведува 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 испитаниците со нормална ренална функција. Ефектот на еритромицин е адитивен на оној од реналното оштетување (видете го делот 4.4).

Флуконазол (400 mg, еднаш на ден), кој се смета за умерен инхибитор на CYP3A4, довел до зголемување од 1,4 пати на средната AUC вредност на ривароксабан и до зголемување од 1,3 пати на просечната C_{max}. Интеракцијата со флуконазол веројатно не е клинички значајна 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 дронедазон, треба да се избегнува истовремена употреба со ривароксабан.

Антикоагуланти

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

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

HCAИЛ/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 јави произразен фармакодинамски одговор. Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на ривароксабан со 500 mg ацетилсалицилна киселина.

Клопидогрел (300 mg почетна доза, продолжено со доза на одржување од 75 mg) не покажал фармакокинетска интеракција со ривароксабан (15 mg), но било



забележано значајно зголемување на времето на крвање кај одредени пациенти, што не било во корелација со тромбоцитната агрегација, со P-селектин или со нивоата на рецепторите 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 антикоагуланти, 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 терапевтски групи.

Варфарин

Преминувањето на пациентите од антагонист на витамин К, варфарин (INR 2,0 до 3,0) на ривароксабан (20 mg) или од ривароксабан (20 mg) на варфарин (INR 2,0 до 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 е потребно да се тестираат фармакодинамските ефекти на ривароксабан за време на периодот на преминување, може да се употребат тестовите за активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, бидејќи на овие тестови не влијае варфаринот. На четвртиот ден по употреба на 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 намера за тестирање на фармакодинамските ефекти на варфарин 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 има минимално влијание врз овој тест во тој момент. Не е забележана фармакокинетска интеракција помеѓу варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Истовремената употреба на ривароксабан со рифампицин, силен индуктор на CYP3A4, 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, фенobarбитал 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 се следи внимателно за знаци и симптоми на тромбоза.

Друга истовремена терапија

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 земајќи го предвид механизмот на дејство на ривароксабан (видете го делот 5.1).

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени кај бремени жени. Студиите врз животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3). Поради потенцијалната репродуктивна токсичност, ризикот од внатрешно крвавење и податокот дека ривароксабан минува низ плацентата, Ксанирва е контраиндициран за време на бременост (видете го делот 4.3). 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, лекот Ксанирва е контраиндициран за употреба за време на доење (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 ефекти (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Ксанирва има мало влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Пријавени се несакани реакции како синкопа (фреквенција: помалку чести) и вртоглавица (фреквенција: чести) (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 дејства



Збирен приказ на безбедносниот профил

Безбедноста на ривароксабан е евалуирана во тринаесет студии во фаза III (видете табела 1) .

Вкупно 69608 возрасни пациенти во 19 студии од фаза III и 412 педијатриски пациенти во две педијатриски студии во фаза II и фаза I и една студија во фаза III биле изложени на ривароксабан.

Табела 1: Број на испитани пациенти, вкупна дневна доза и максимално времетраење на третманот кај возрасни и педијатриски пациенти 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 дена
Превенција на венска тромбоемболија кај болни пациенти	3 997	10 mg	39 дена
Третман на длабока венска тромбоза (ДВТ), БЕ и спречување на нивно повторување	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и понатаму: 20 mg По најмалку 6 месеци: 10 mg или 20 mg	21 месеци
Третман на ВТЕ и превенција од повторна појава на ВТЕ кај навремено родени новороденчиња и деца на возраст под 18 години по почеток на стандардна антикоагулантна терапија	329	Доза прилагодена на телесната тежина со цел да се постигне слична изложеност како кај возрасни третирани за ДВТ со ривароксабан во доза од 20 mg, еднаш на ден	12 месеци
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	7 750	20 mg	41 месец
Превенција на	16 225	5 mg или 10 mg	31 месец

атеротромботични настани кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС)		соодветно, коадминистриран или со АСК или со АСК плус клопидогрел или тиклопидин	
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со КАБ/ПАБ	18 244	5 mg коадминистриран со АСК или, пак, 10 mg земени како монотерапија	47 месеци
	3256**	5 mg коадминистриран со АСК	42 месеци

*Пациенти изложени на најмалку една доза ривароксабан

** од студијата VOYAGER PAD

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 кај возрасни и педијатриски пациенти

Индикација	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 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
Третман на ВТЕ и превенција од повторна појава на ВТЕ кај навремено родени новороденчиња и деца на возраст под 18 години по почеток на стандардна антикоагулантна терапија	39,5% од пациентите	4,6% од пациентите
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти	28 на 100 пациент години	2,5 на 100 пациент години



со не-валвуларна атријална фибрилација		
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**
	8,38 на 100 – пациент години [#]	0.74 на 100 – пациент години*** [#]

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

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

*** Во студијата КОМПАС постои мала инциденца на анемија бидејќи бил применет селективен пристап во собирање на информации

[#] од студијата VOYAGER PAD

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Фреквенциите на несакани реакции пријавени со ривароксабан кај возрасни и педијатриски пациенти се резимирани во Табела 3 подолу, според класата на органи и системи (во MedDRA) и според фреквенцијата.

Фреквенциите се дефинираат како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретки ($1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретки ($< 1/10\,000$); со непозната фреквенција (фреквенцијата на јавување не може да се процени од достапните податоци).

Табела 3: Сите несакани реакции пријавени кај возрасните пациенти во фаза III клинички испитувања или низ постмаркетиншката употреба* и во двете студии во фаза II и една студија во фаза III кај педијатриски пациенти

Чести	Помалку 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) А, Тромбоцитопенија			
Нарушувања на имунолошкиот систем				
	Алергиски реакции алергиски дерматитис, ангиоедем и		Анафилактични реакции, вклучително и анафилактичен шок	



	алергиски едем				
Нарушувања на нервниот систем					
Вртоглавица, Главоболка	Церебрална и интракранијална хеморагија, синкопа				
Нарушувања на очите					
Хеморагија на око (вклучително и конјунктивална хеморагија)					
Нарушувања на срцето					
	Тахикардија				
Васкуларни нарушувања					
Хипотензија, Хематом					
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања					
Епистакса, хемоптиза					
Гастроинтестинални нарушувања					
Гингивално крвавење, хеморагија во гастроинтестинален тракт (вкл. ректална хеморагија), гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија, гадење, констипација ^A , дијареја, повраќање ^A	Сува уста				
Хепатобилијарни нарушувања					
Зголемување на трансаминазите	Хепатално оштетување, покачен билирубин зголемена алкална	Жолтица, покачен конјугиран билирубин (со или без истовреме			



	фосфатаза во крвта ^A , зголемен GGT ^A	но зголемување на АЛТ) холестаза, хепатитис (вклучително и хепатоцелуларна повреда)		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				
Пруритус (вкл. невообичаени случаи на генерализиран пруритус), исип, екхимоза, кожна и поткожна хеморагија	Уртикарија		Стивенс-Џонсонов синдром/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Мускулноскелетни и нарушувања на сврзното ткиво				
Болка во екстремитетите ^A	Хемартроза	Мускулна хеморагија		Компартман синдром заради крвавење
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем				
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 хипоперфузија
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација				
Треска ^A , периферен едем, намалена општа сила и енергија (вкл. замор, астенија)	Чувство на слабост (вкл. малаксаност)	Локализиран едем ^A		
Лабораториски анализи				
	Зголемување на LDH ^A , зголемена			



	липаза ^A , зголемена амилаза ^A				
Повреда, труење и процедурални компликации					
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, на БЕ и при превенција на повторување како многу честа појава кај жени < 55 години

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

* Во избраните студии од Фаза III бил применет одреден селективен пристап кон собирање на несаканите реакции. Инциденцата на несакани реакции не се зголемила ниту пак дошло до појава на нова несакана реакција на лекот по анализата на овие студии

Опис на одредени несакани дејства

Поради фармаколошкиот механизам на дејство, употребата на ривароксабан може да биде поврзана со зголемен ризик од окултно или од 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 крвање и/или на анемијата (видете го делот 4.9 „Контрола на крвање“). Во клиничките студии биле забележувани 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 одредување на клиничкото значење на отворено крвање, како што се проценува дека е соодветно. Ризикот од крвање може да се зголеми кај одредени групи на пациенти, на пр., пациенти со неконтролирана тешка артериска хипертензија и/или кај пациенти кои истовремено употребуваат други лекови коишто влијаат на хемостазата (видете го делот 4.4 „Ризик од хеморагија“). 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 компартмент синдром и бубрежна слабост, како резултат

на хипоперфузија. Затоа, треба да се има предвид опасноста од појава на хеморагија при проценка на состојбата кај било кој пациент на антикоагулантна терапија.

Педијатриска популација

Процената на безбедноста на употребата кај деца и кај адолесценти се заснова на податоците за безбедност од две отворени, активно контролирани студии во фаза II и една отворена, активно контролирана студија во фаза III кај педијатриски пациенти на возраст под 18 години. Наодите за безбедноста кај различните возрастни групи на педијатриски пациенти воглавно се слични помеѓу ривароксабан и компараторот. Свкупно, безбедносниот профил кај 412 деца и адолесценти третирани со ривароксабан е сличен со забележаниот безбедносен профил кај возрасната популација и конзистентен кај сите возрастни подгрупи, иако процената е ограничена од малиот број на испитаници.

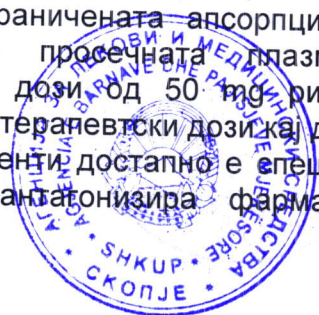
Во споредба со возрасните пациенти, кај педијатриски пациенти почесто се пријавени: главоболка (многу често, 16,7%), треска (многу често, 11,7%), епистакса (многу често 11,2%), повраќање (многу често, 10,7%), тахикардија (често, 1,5%), покачување на билирубинот (често, 1,5%) и покачено ниво на конјугиран билирубин (помалку често, 0,7%). Како и кај возрасната популација, менорагија е забележана кај 6,6% (често) од адолесцентките по менарха. Тромбоцитопенија, како што е забележана кај возрасната популација по ставањето на лекот во промет, е честа (4,6%) во педијатриските клинички студии. Несаканите реакции од лекот кај педијатриските пациенти воглавно се со лесен до умерено тежок интензитет.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Кај возрасни пријавени се ретки случаи на предозирање до 1960 mg. Во случај на предозирање, пациентот треба внимателно да се набљудува за компликации од крварење или од други несакани реакции. Достапни се ограничени податоци кај деца. Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазматска изложеност, се очекува при супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повеќе; нема достапни податоци за супратерапевтски дози кај деца. За возрасни пациенти достапно е специфично средство за третман (андексанет алфа), кое го антагонизира фармакодинамскиот ефект на ривароксабан



(погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот андексанет алфа). За да се намали апсорпцијата во случај на предозирање со ривароксабан може да се земе предвид употребата на активен јаглен.

Контрола на крвавењето

Доколку се појави компликација при крвавење кај пациент кој прима ривароксабан, следната доза ривароксабан треба да се одложи или лекувањето да се прекине, како што соодветно. Ривароксабан има полуживот од приближно 5 - 13 часа кај возрасни. Полуживотот кај педијатриски пациенти, проценет според популациски фармакокинетски модели (popPK) е пократок (видете дел 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 поврзана анемија или коагулопатија) или тромбоцити.

Доколку крвавењето не може да се контролира со горенаведените мерки, треба да се земе предвид примена на специфичен фактор Ха инхибитор (андексанет алфа), што го антагонизира фармакодинамското дејство на ривароксабан, 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 моментов има многу ограничено клиничко искуство за употребата на овие лекови кај возрасни и педијатриски пациенти кои примаат ривароксабан. Препораките се засноваат и на ограничени неклинички 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 возрасни пациенти 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 подлежи на дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамиски својства

Фармакотерапевтска група: антитромботични агенси, директни инхибитори на фактор Ха, АТC-код: B01AF01

Механизам на дејство



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

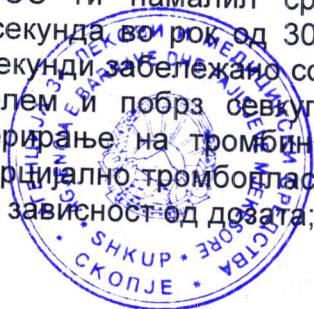
Фармакодинамско дејство

Кај луѓе, забележана е дозно-зависна инхибиција на активноста на факторот Ха. Ривароксабан дозно-зависно влијае врз протромбинското време (PT) и е во блиска корелација со плазматските концентрации (r-вредноста е еднаква на 0,98) ако за анализата се користи неопластин. Различни реагенси ќе дадат различни резултати. Отчитувањето за PT треба да се изврши во секунди, бидејќи INR е калибриран и потврден само за кумарини и не може да се користи за кој било друг антикоагулант.

Кај пациенти кои примаат ривароксабан за третман на ДВТ и БЕ и превенција на рекурентност, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) 2-4 часа по внес на таблетите (т.е. во моментот на максималниот ефект) за ривароксабан 15 mg, два пати на ден е во опсег од 17 до 32 секунди а за ривароксабан 20 mg, еднаш на ден е во опсег од 15 до 30 секунди. При максимални концентрации (8-16 часа по внес на таблетите), 5/95 од процентот на протромбинската активност за ривароксабан 15 mg, два пати на ден се движеа од 14 до 24 секунди а за ривароксабан 20 mg, еднаш на ден (8-30 часа по внес на таблетите) од 13 до 20 секунди.

Кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои примаат ривароксабан за превенција на мозочен удар и системска емболија, 5/95 перцентили за PT (Неопластин) 1-4 часа по земањето таблета (т.е. во моментот на максимален ефект), за ривароксабан 20 mg, еднаш на ден се движеа од 14 до 40 секунди и од 10 до 50 секунди кај пациентите со умерено ренално оштетување третирани со 15 mg, еднаш дневно. При најниско ниво (16 – 36 часа по земањето таблета) 5/95 перцентили за ривароксабан 20 mg, еднаш на ден биле во опсег од 12 - 26 секунди и 12 - 26 секунди кај пациентите со умерено ренално оштетување третирани со еднакратна дневна доза од 15 mg.

Во клиничка фармаколошка студија за реверзибилноста на фармакодинамиката на ривароксабан биле испитани ефектите на единечни дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрати на протромбински комплекс, 3-фактор PCC (фактори II, IX и X) и 4-фактор PCC (фактор II, VII, IX и X), кај здрави возрасни лица (n=22). 3-факторниот PCC ги намалил средните вредности на неопластин PT за приближно 1,0 секунда во рок од 30 минути, во споредба со намалувањето од приближно 3,5 секунди забележано со 4-фактор PCC. Спротивно на тоа, 3-фактор PCC имал поголем и побрз вкупен ефект врз враќање на промените во ендогеното генерирање на тромбин од 4-фактор PCC (видете го делот 4.9). Активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и HepTest 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 анти-фактор Ха тестови (видете го делот 5.2).

Педијатриска популација

РТ (реагенс неопластин), аРТТ и анти-Ха тестот (со калибриран квантитативен тест) кај деца покажуваат тесна корелација со концентрациите во плазмата. Корелацијата помеѓу анти-Ха и концентрациите во плазмата е линеарна, со наклон близу 1. Може да се јават поединечни разлики со повисоки или пониски анти-Ха вредности во споредба со соодветните концентрации во плазмата. За време на клинички третман со ривароксабан не е потребно рутинско следење на параметрите на коагулацијата. Сепак, доколку е клинички индицирано, концентрациите на ривароксабан може да се измерат со калибрирани квантитативни анти-фактор Ха тестови во mcg/L (видете ја табела 13 во делот 5.2 за опсегот на забележани концентрации на ривароксабан во плазмата на деца). Кога анти-Ха тестот се користи за квантификација на концентрациите на ривароксабан во плазмата кај деца, мора да се земе предвид долната граница на квантификацијата. Нема одредено праг за ефикасност или безбедност од употреба.

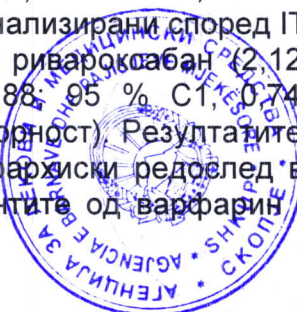
Клиничка ефикасност и безбедност

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

Клиничката програма за ривароксабан е 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 на ден (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 не-CNS системска емболија. Од популацијата на терапија по протокол, се појавил мозочен удар или системска емболија кај 188 пациенти на ривароксабан (1,71 % годишно) и 241 (2,16% годишно) на варфарин (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 третирани 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 тестирали по хиерархиски редослед во анализата на ИТТ, се прикажани на табелата 4. Кај пациентите од варфарин групата вредностите на



INR биле во рамките на терапевтскиот опсег (2,0 до 3,0) во просек од 55 % од времето (просек, 58 %; меѓуквartilен 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 била 0,74 (95 % CI, 0,49 - 1,12). Стапките на инциденца за главниот исход на безбедноста (големи и помали клинички релевантни настани на крвање) биле слични за двете терапевтски групи (видете ја табелата 5).

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

Популација во студијата	ITT анализи за ефикасност кај пациентите со невалвуларна атријална фибрилација		
Дозирање	Ривароксабан 20 mg еднаш на ден (15 mg еднаш на ден кај лица со умерено ренално оштетување) Стапка на настани (100 пациент-години)	Варфарин титриран до целен INR од 2.5 (терапевтски опсег 2.0 - 3.0) Стапка на настани (100 пациент-години)	HR (95% CI) p-вредност, тест за супериорност
Мозочен удар и не-ЦНС системска емболија	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Мозочен удар и не-ЦНС системска емболија и	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Мозочен удар и не-ЦНС системска емболија и васкуларна смрт и	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
не-ЦНС системска емболија	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308



Микокардијален инфаркт	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464
------------------------	------------	------------	--------------------------------

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

Популација во студијата	Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација ^{a)}		
Дозирање	Ривароксабан 20 mg еднаш на ден (15 mg еднаш на ден кај лица со умерено ренално оштетување) Стапка на настани (100 пациент-години)	Варфарин титриран до целен INR од 2.5 (терапевтски опсег 2.0 - 3.0) Стапка на настани (100 пациент-години)	Стапка на ризик (95% CI) p-вредност,
Големи и помали клинички значајни крварења	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Големи крварења	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Смрт поради крварење*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003
Крварење од критичен орган*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Интракранијална хемиорагија*	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 еритроцити или цела крв*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Помали клинички значајни крварења	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



- а) безбедносна популација, на терапија
* номинално значајно

Во прилог на фаза III од студијата ROCKET AF, била спроведена и проспективна, постмаркетиншка, неинтервенциска, отворена групна студија (XANTUS) со еден протокол, со главна целна одлука, вклучувајќи тромбоемболиски настани и големи крвавења. Биле вклучени 6 785 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација за превенција на мозочен удар и на системска емболија на нецентралниот нервен систем (Non-CNS) во клиничката пракса. 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 A, 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.

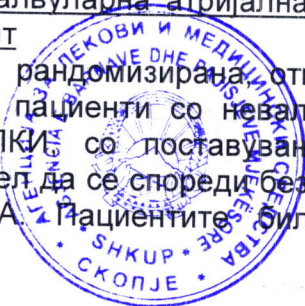
Овие забелешки во клиничката пракса се во согласност со утврдениот безбедносен профил во оваа индикација.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Била спроведена потенцијална рандомизирана, отворена, мултицентрична, истражувачка студија со слепа проценка на крајната точка (X-VERT) кај 1 504 пациенти (претходно нетретирани и претходно третирани со орални антикоагуланти) со невалвуларна атријална фибрилација закажани за кардиоверзија. Целта на студијата била да се спореди ривароксабан со дозно-приспособено ВКА (рандомизирани 2:1), за превенција на кардиоваскуларни настани. Била применета кардиоверзија водена од TEE (1-5 дена од денот на претретман) 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 јавила 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 ITT популација). Главниот исход на ефикасност (големи крвавења) се појавил кај 6 (0,6 %) и кај 4 (0,8 %) пациенти во групата со ривароксабан (n = 988) и во ВКА (n = 499) групите, 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

Била спроведена рандомизирана, отворена, мултицентрична студија (PIONEER AF-PCI) кај 2124 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои биле подложни на ПКИ со поставување стент за примарно атеросклеротично заболување, со цел да се спореди безбедноста на два режима ривароксабан и на еден режим ВКА. Пациентите биле рандомизирани 1:1:1 за терапија со



времетраење од вкупно 12 месеци. Пациентите со историја на мозочен удар или со ТИА биле исклучени од студијата.

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, два пати 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 крвање, се јавиле 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 - 0,76; $p < 0,001$ и HR 0,63; 95 % CI 0,50 - 0,80; $p < 0,001$, соодветно). Секундарната крајна точка на безбедност (комбинација од кардиоваскуларни настани кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар) 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 пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои биле подложени на ПКИ со поставување стент.

Примарната цел на PIONEER AF-PCI била да се процени безбедноста.

Податоците за ефикасноста (вклучително и тромбоемболични настани) кај оваа популација се ограничени.

Терапија на ДВТ, БЕ и спречување на рекурентни ДВТ и БЕ

Клиничката програма на ривароксабан е дизајнирана да ја прикаже ефикасноста на ривароксабан во почетниот и во континуируаниот третман на акутни ДВТ и БЕ и ефикасноста во спречување на нивно повторување. Проучени се повеќе од 12 800 пациенти во четири рандомизирани контролирани клинички студии од фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и дополнително била спроведена предефинирана збирна анализа на студиите за Einstein DVT и за Einstein PE. Свкупното времетраење на комбиниран третман во сите студии било до 21 месец.

Во студијата Einstein DVT биле испитувани 3 449 пациенти со акутна ДВТ за терапија на ДВТ и за спречување на рекурентна ДВТ и БЕ (пациентите кои манифестирале симптоматска БЕ биле исклучени од оваа студија). Времетраењето на терапијата било 3, 6 или 12 месеци, во зависност од клиничката проценка на истражувачот. За почетниот третман на акутна ДВТ во времетраење од 3 недели, 15 mg ривароксабан бил даван два пати на ден. Потоа следувал 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

Во студијата Einstein PE 4 832 пациенти со акутна БЕ биле испитувани за терапија на БЕ и за спречување на рекурентни ДВТ и БЕ. Времетраењето на терапијата



било 3, 6 или 12 месеци, во зависност од клиничката проценка на истражувачот. За почетен третман на акутна БЕ бил даван 15 mg ривароксабан двапати на ден во тек на три недели, а потоа третманот продолжил со 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

И во двете студии - Einstein DVT и Einstein PE, режимот на терапија на компараторот се состоел од еноксапарин даван најмалку 5 дена во комбинација со третман со антагонист на витамин К, сè додека PT/INR бил во терапевтски опсег (≥ 2.0). Третманот бил продолжен 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 биле испитувани 1 197 пациенти со ДВТ или со БЕ за спречување на рекурентни ДВТ и БЕ. Времетраењето на терапијата било дополнителни 6 или 12 месеци кај пациенти кои ја завршиле терапијата по 6-12 месеци лекување на венска тромбоемболија, во зависност од клиничката проценка на истражувачот. Ривароксабан од 20 mg, еднаш на ден бил споредуван со плацебо.

Einstein DVT, PE и Extension употребувале исти предефинирани примарни и секундарни цели за ефикасност. Примарната цел за ефикасност беше симптоматска рекурентна ВТЕ, дефинирана како збир од рекурентна ДВТ или фатална или нефатална БЕ. Секундарната цел на ефикасност била дефинирана како збир од рекурентна ДВТ, нефатална БЕ и смртност од сите причини.

Во студијата Einstein Choice, 3 396 пациенти со потврдена симптоматска ДВТ и/или БЕ, кои завршиле со 6-12-месечната антикоагулантна терапија, биле испитувани за превенција на фатално БЕ или на нефатална симптоматска рекурентна ДВТ или БЕ. Пациентите со индикација за продолжена терапевтски дозирана антикоагулација биле исклучени од студијата. Времетраењето на терапијата било до 12 месеци, во зависност од датумот на индивидуализирана рандомизација (медијана: 351 дена). Биле споредувани ривароксабан од 20 mg, еднаш на ден и ривароксабан од 10 mg, еднаш на ден со 100 mg ацетилсалицилна киселина, еднаш на ден. Примарна цел на ефикасност била симптоматска рекурентна ВТЕ, дефинирано како збир од рекурентна ДВТ или фатална или нефатална БЕ.

Во студијата Einstein DVT (видете ја Табела 6), ривароксабан се покажал како неинфериорен во однос на еноксапарин/ВКА за резултатот на примарната цел на ефикасност ($p < 0,0001$ (тест за неинфериорност); стапка на ризик (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (тест за супериорност). Преспесицифицираната вкупна клиничка придобивка (резултат на примарна ефикасност плус големи настани на крвање) е пријавена со HR 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 предвидените 3-,

6- и 12-месечното планирано времетраење на тераписките групи, соодветно. Во групата еноксапарин/ВКА немало јасна релација помеѓу средното ниво на TTR (Time in target 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 безбедноста цел на студијата (големи или клинички значајни неголеми настани на крвавење), како и секундарната безбедносна цел на студијата (големи настани на крвавење) биле слични и за двете терапевтски групи.

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

Студиска популација	3449 пациенти со симптоматска акутна длабока венска тромбоза	
Дозирање и времетраење на терапијата	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 кога БЕ не може да се исклучи	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Големи или клинички значајни помали крвавења	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Големи крварења	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) Ривароксабан од 15 mg, два пати на ден во тек на 3 недели, понатаму продолжено со ривароксабан од 20 mg, еднаш на ден

b) Еноксапарин најмалку 5 дена, преклопен со ВКА, по што следува терапија со ВКА

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

Во студијата Einstein PE (видете ја Табела 7), ривароксабан се покажал како неинфериорен во однос на еноксапарин/ВКА за примарната цел на ефикасност ($p= 0,0026$ (тест за неинфериорност); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Преспецифицираната вкупна клиничка придобивка (примарна цел на ефикасност плус големи настани на крвавење) е пријавена со соодносот на ризик од 0,849 ((95 % CI: 0,633 - 1,139), номинална p -вредност $p=0,275$). Вредностите на INR беа во рамките на терапевтскиот опсег со просек од 63 % од времето за средно времетраење на третманот од 215 дена, и 57 % од времето за средно времетраење на групите со планирано времетраење на лекувањето од 3, 6 и 12 месеци, соодветно. Во групата еноксапарин/ВКА немало јасна поврзаност помеѓу нивото на средното централно TTR (време во таргет INR опсег од 2,0-3,0) во терцилите со еднаква големина и инциденцата на рекурентна венска тромбоемболија

($p=0,082$ за интеракција). Во рамките на највисокиот терцил според центарот, соодносот на ризик со ривароксабан наспроти варфарин бил 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

Стапките на инциденца за примариот исход па безбедноста (големи или клинички релевантни неголеми настани на крвање) биле малку пониски во групата за третман со ривароксабан (10,3 % (249/2412)) споредено со групата за третман со еноксапарин/ВКА (11,4% (274/2405)). Инциденцата на секундарниот исход на безбедност (големи настани со крвање) била помала во ривароксабан групата (1,1% (26/2 412)) споредено со групата еноксапарин/ВКА (2,2 % (52/2 405)) со HR 0,483 (95% CI: 0,308 - 0,789).

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

Студиска популација	4832 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 кога БЕ не може да се исклучи	11 (0.5%)	7(0.3%)
Големи или клинички значајни помали крварења	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Големи крварења	26 (1.1%)	52 (2.2%)

а) Ривароксабан од 15 mg двапати на ден во тек на 3 недели, понатаму продолжено со ривароксабан од 20 mg еднаш на ден

б) Еноксапарин најмалку 5 дена, преклопен со ВКА, по што следува терапија со ВКА

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

Спроведена е преспецифицирана збирна анализа на резултатот од студиите за Einstein DVT и PE (видете ја Табела 8).

Табела 8: Ефикасност и безбедност на резултатите од збирната анализа на фаза III Einstein DVT и Einstein PE

Студиска популација	8281 пациенти со акутна симптоматска ДВТ или БЕ	
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	32 (0.8%)	45 (1.1%)
Симптоматска БЕ и ДВТ	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Фатална БЕ/смрт кога БЕ не може да се исклучи	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Големи или клинички значајни помали крварења	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Големи крварења	40 (1.0%)	72 (1.7%)

а) Ривароксабан од 15 mg, два пати на ден во текот на 3 недели, понатаму продолжено со ривароксабан од 20 mg, еднаш на ден

б) Еноксапарин најмалку 5 дена, преклопен со ВКА, по што следува терапија со ВКА

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

Била пријавена претходно определена клиничка придобивка (резултат на примарна ефикасност плус големи настани на крвање) од збирната анализа со HR 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 (големи настани на крвање), за пациентите третирани со ривароксабан 20 mg еднаш на ден, постоела незначителна бројно поголема инциденца во споредба со плацебо. Секундарниот исход на безбедност (големи или клинички релевантни неголеми настани на крвање) покажале повисоки стапки за пациентите лекувани со ривароксабан 20 mg, еднаш дневно во однос на плацебо.

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

Студиска популација	1197 пациенти со продолжена терапија и превенција на рекурентна венска тромбемболија	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан 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 кога БЕ не може да се исклучи	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Големи крварења	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Клинички значајни помали крварења	32 (5.4%)	7 (1.2%)

а) Ривароксабан од 20 mg еднаш на ден

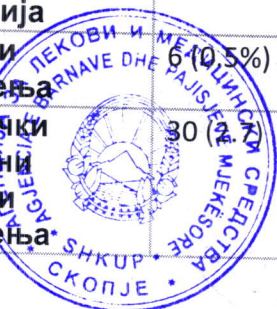


* $p < 0,0001$ (супериорност), HR: 0,185 (0,087 -0,393)

Во студијата Einstein Choice (табела 10) ривароксабан од 20 mg и од 10 mg беше супериорен во однос на 100 mg ацетилсалицилна киселина за резултат на примарната ефикасност. Главниот исход на безбедноста (големи настани на крвавење) бил сличен кај пациентите третирани со ривароксабан од 20 mg и од 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		3396 пациенти со продолжена превенција на рекурентна венска тромбемболија	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан 20 mg, еднаш на ден N = 1,107	Ривароксабан 10 mg, еднаш на ден N = 1,127	АСК 100 mg, еднаш на ден 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 кога БЕ не може да се отфрли	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Симптоматска рекурентна ВТЕ, МИ, мозочен удар, или не- CBS системска емболија	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Големи крварења	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Клинички значајни помали крварења	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), $p=0,0009$ (номинален)

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

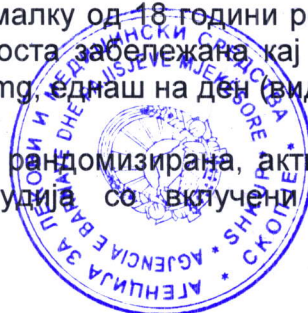
Во прилог на фаза III од програмата EINSTEIN било спроведено и потенцијално, неинтервентно, кохортно, отворено истражување (XALIA) со главна целна одлука, вклучувајќи рекурентни ВТЕ, големо крвавење и смрт. Во клиничката пракса биле вклучени 5 142 пациенти со акутна ДБТ за да се испита долгорочната безбедност на ривароксабан во споредба со стандардната антикоагулантна терапија. Стапките на големо крвавење, рекурентен ВТЕ и на смртност од сите причини за ривароксабан биле 0,7%, 1,4% и 0,5%, соодветно. Постоеле разлики во почетните карактеристики на пациентите, вклучувајќи возраст, карцином бубрежно оштетување. Предспецифицирана стратифицирана анализа била искористена за приспособување на измерените почетни разлики, но остатокот, и покрај ова, може да влијае на резултатите. Коефициентот на приспособлива опасност, споредувајќи го ривароксабан и стандардната терапија при поголемо крвавење, рекурентен ВТЕ и смртност од сите причини биле 0,77 (95% SI 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.

Педијатриска популација

Третман на ВТЕ и превенција на повторување на ВТЕ кај педијатриски пациенти

Во шест отворени, мултицентрични педијатриски студии биле испитани вкупно 727 деца со потврдена акутна ВТЕ, од кои 528 примиле ривароксабан. Во студијата во фаза III било утврдено дека дозирањето приспособено според телесната тежина кај пациенти на возраст од раѓање до помалку од 18 години резултира со слична изложеност на ривароксабан на изложеноста забележана кај возрасни пациенти со ДБТ третирани со ривароксабан од 20 mg, еднаш на ден (видете го делот 5.2).

Студијата EINSTEIN Junior фаза III била рандомизирана, активно контролирана, отворена мултицентрична клиничка студија со вклучени 500 педијатриски



пациенти (на возраст од раѓање до <18 години) со потврдена акутна ВТЕ (276 деца на возраст од 12 до <18 години, 101 дете на возраст од 6 до <12 години, 69 деца на возраст од 2 до <6 години и 54 деца на возраст од <2 години).

Првата ВТЕ била класифицирана или како ВТЕ асоцирана со централен венски катетер (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пациенти во групата што примала ривароксабан, 37/165 пациенти во групата што примала компаратор), тромбоза на церебралните вени и венски синуси (ЦВСТ; 74/335 пациенти во групата што примала ривароксабан, 43/165 пациенти во групата што примала компаратор) или сите останати, вклучително и ДВТ и БЕ (не-ЦВК-ВТЕ; 171/335 пациенти во групата што примала ривароксабан, 84/165 пациенти во групата што примала компаратор). Најчестата манифестација на првата тромбоза кај деца на возраст од 12 до <18 години била не-ЦВК-ВТЕ кај 211 (76,4%) деца: кај деца на возраст од 6 до <12 години и од 2 до <6 години била ЦВСТ кај 48 (47,5 %), односно кај 35 (50,7 %) деца; и кај деца на возраст <2 години била ЦВК-ВТЕ кај 37 (68,5 %) деца. Во групата што примала ривароксабан немало деца на возраст <6 месеци со ЦВСТ. 22 од пациентите со ЦВСТ имале инфекција на ЦНС (13 пациенти во групата што примала ривароксабан и 9 пациенти во групата што примала компаратор).

ВТЕ била предизвикана од трајни, минливи или и трајни и минливи фактори на ризик кај 438 (87,6 %) деца. Пациентите почетно биле третирани со терапевтски дози на нефракциониран хепарин (НФХ), хепарин со ниска молекуларна тежина (ХНМТ) или фондапаринукс во период од најмалку 5 дена и биле рандомизирани 2:1 за да примаат или дози на ривароксабан приспособени според телесната тежина или дози на компараторот (хепарини, ВКА) за време на главниот период на испитуваниот третман од 3 месеци (1 месец за деца <2 години со ЦВК-ВТЕ). На крајот од главниот период на испитуваниот третман, дијагностичкото снимање, што било направено на почетокот на студијата, било повторено, доколку било клинички изводливо. Во овој момент испитуваниот третман може да се прекине или испитувачот има дискрециско право да го продолжи вкупно до 12 месеци (за деца <2 години со ЦВК-ВТЕ до 3 месеци).

Примарната цел на ефикасноста била симптоматска рекурентна ВТЕ. Примарната цел на безбедноста била збирот од големо крвање и помало клинички значајно крвање (CRNMB). Сите цели на ефикасноста и безбедноста биле централно проценети од независна комисија која не била запознаена како е доделен третманот. Резултатите за ефикасноста и безбедноста се прикажани во табелите 11 и 12 подолу.

Рекурентни ВТЕ се јавиле кај 4 од 335 пациенти во групата што примала ривароксабан и кај 5 од 165 пациенти во групата која примала компаратор. Збир од големо крвање и CRNMB бил пријавен кај 10 од 329 пациенти (3 %) третирани со ривароксабан и кај 3 од 162 пациенти (1,9 %) третирани со компаратор. Нето клиничка корист (симптоматска рекурентна ВТЕ плус настани на големо крвање) во групата што примала ривароксабан е пријавена кај 4 од 335 пациенти, а во групата која примала компаратор кај 7



од 165 пациенти. Нормализација на оптовареноста со тромбови при повторното снимање била забележана кај 128 од 335 пациенти третирани со ривароксабан и кај 43 од 165 пациенти во групата третирана со компаратор. Овие наоди воглавно биле слични меѓу возрасните групи. Имало 119 (36,2 %) деца со какво било крварење настанато за време на третманот во групата третирана со ривароксабан и 45 (27,8 %) деца во групата третирана со компаратор.

Табела 11: Резултати за ефикасност на крај од главниот период на третманот

Настан	Ривароксабан N=335*	Компаратор N=165*
Рекурентна ВТЕ (примарна цел на ефикасност)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Збирно: симптоматска рекурентна ВТЕ + асимптоматско влошување при повторно снимање	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Збирно: симптоматска рекурентна ВТЕ + асимптоматско влошување + без промена на повторно снимање	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Нормализација при повторно снимање	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Збирно: симптоматска рекурентна ВТЕ + големо крварење (нето клиничка вредност)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% - 3.0%)	7 (4.2%, 95% CI 2.0% - 8.4%)
Фатална или нефатална белодробна емболија	1 (0.3%, 95% CI 0.0% – 1.6%)	1 (0.6%, 95% CI 0.0% – 3.1%)

*FAS= целосни податоци од анализата, сите деца кои биле рандомизирани

Табела 12: Резултати за безбедност на крај од главниот период на третманот

	Ривароксабан N=329*	компаратор N=162*
Збирно: големо крварење + CRNMB (примарна цел на безбедност)	10 (3.0%, 95% CI 1.6% – 5.5%)	3 (1.9%, 95% CI 0.5% - 5.3%)
Големо крварење	0 (0.0%, 95% CI 0.0% – 1.1%)	2 (1.2%, 95% CI 0.2% - 4.3%)
Какво било крварење појавено за време на третманот	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* SAF= целосни податоци од анализата за безбедност, сите деца кои биле рандомизирани и што примиле најмалку една доза од испитуваниот медицински производ.

Профилот на ефикасноста и безбедноста на ривароксабан во голем степен бил сличен со профилот помеѓу педијатриската популација со ВТЕ и возрасната популација со ДВТ/БЕ; меѓутоа, процентот на испитаници со какво било крварење бил повисок кај педијатриската популација со ВТЕ споредено со возрасната популација со ДВТ/БЕ.

Пациенти со висок ризик и со тројно позитивен антифосфолипиден синдром

Во рандомизирана, отворена, мултицентрична студија спонзорирана од истражувач, со слепа оценка до крајната цел на студијата, ривароксабан бил споредуван со варфарин кај пациенти со историја на тромбоза, со дијагноза на АФС 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 пациент заради појава на повеќе тромботични настани кај пациентите во групата со ривароксабан. Средно време на следење било 569 дена. На терапија со ривароксабан од 20 mg биле рандомизирани 59 пациенти (15 mg за пациентите со клиренс на креатинин < 50 ml/min) и на терапија со варфарин 61 пациент (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

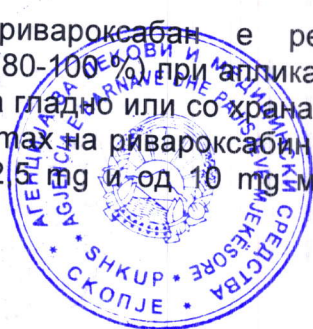
Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од студиите со референтниот медицински препарат што содржи ривароксабан во сите подгрупи на педијатриска популација за превенција на тромбоемболиски настани (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Следните информации се врз основа на податоци кај возрасни. 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 %) при апликација на 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 ривароксабан во доза од 2,5 mg и од 10 mg. Таблетите ривароксабан од 2,5 mg и од 10 mg може да се земаат со или без храна.



Поради намален степен на апсорпција при апликација на таблетата од 20 mg на гладно била утврдена орална биорасположливост од 66%. При апликација на таблетите ривароксабан 20 mg заедно со храна биле забележани зголемувања на средната AUC вредност од 39%, во споредба со администрацијата на гладно, што укажува на скоро целосна апсорпција и на висока орална биорасположливост. Ривароксабан таблетите од 15 mg и од 20 mg треба да се зема заедно со храна (видете го делот 4.2).

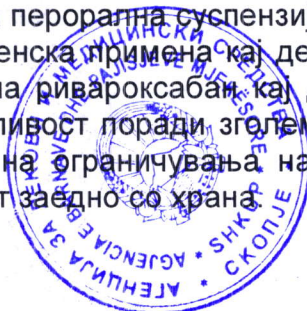
Фармакокинетиката на ривароксабан е речиси линеарна до околу 15 mg, еднаш на ден ако се зема на гладно. Во услови ког асе зема со храна, таблетите ривароксабан од 10 mg, 15mg и од 20 mg покажаа дозно пропорционален одговор. Во повисоки дози ривароксабан покажува ограничена апсорпција на растворање со намалена биорасположливост и со намалена стапка на апсорпција со зголемена доза. 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} за 29% и од 56% споредено со таблетарна формулација, кога ривароксабан гранулат бил ослободен во проксималниот дел од тенкото црево. Изложеноста дополнително се намалува кога ривароксабан ќе се ослободи во дисталното тенко црево или во асцендентен колон. Затоа, треба да се избегнува употреба на ривароксабан дистално од желудникот, бидејќи тоа може да доведе до намалена апсорпција и изложеност на ривароксабан.

Биорасположливоста (AUC и C_{max}) е споредлива за 20 mg ривароксабан администриран перорално како здробена таблета измешана во пире од јаболка или растворена во вода и администрирана преку гастрична сонда проследена 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 на ривароксабан.

Педијатриска популација

Децата примиле ривароксабан во форма на таблета или перорална суспензија за време на или веднаш по дохрана или по внес на храна заедно со соодветна количина течност за да се обезбеди сигурно дозирање на лекот. Како и кај возрасните, по перорална администрација на ривароксабан во форма на таблета или перорална суспензија кај деца, лекот лесно се апсорбира. Не била забележана никаква разлика во брзината на апсорпција или во степенот на апсорпција помеѓу таблетата и гранулите за перорална суспензија. Нема достапни податоци за фармакокинетиката по интравенска примена кај деца, па затоа не е позната апсолутната биорасположливост на ривароксабан кај деца. Откриено е намалување на релативната биорасположливост поради зголемување на дозите (во mg/kg телесна тежина), што укажува на ограничувања на апсорпцијата за повисоки дози, дури и при употреба на лекот заедно со храна.



Таблетите ривароксабан од 15 mg треба да се земаат со дохрана или со храна (видете го делот 4.2).

Дистрибуција

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

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за врзувањето со плазматските протеини кај деца. Нема достапни фармакокинетски податоци по интравенска администрација на ривароксабан кај деца. Проценетиот Vss преку популациски фармакокинетски модели кај деца (на возраст 0-18 години) по орална администрација на ривароксабан е зависен од телесната тежина и може да се опише со алометриска функција, со просечно 113 литри за субјект со телесна тежина од 82.8 kg.

Биотрансформација и елиминација

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

Ривароксабан се метаболизира преку CYP3A4, CYP212 и преку CYP-независни механизми. Оксидативната деградација на морфолинон и хидролизата на амидните врски се главни места на биотрансформацијата. Врз основа на ин витро испитувањата, ривароксабан е супстрат на транспортните протеини P-gp (П-гликопротеин) и Bcrp (резистентен протеин на рак на дојка). Непроменетиот ривароксабан е најважното соединение во човечката плазма, без присуство на поголеми или активни метаболити што циркулираат. Со системски клиренс од околу 10 l/h, ривароксабан може да се класифицира како супстанција со низок клиренс. По интравенска употреба на доза од 1 mg, полуживотот на елиминација е околу 4,5 часа. По перорална примена, елиминацијата е ограничена од стапката на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата се јавува со терминален полуживот од 5 до 9 часа кај млади лица и со терминален полуживот од 11 до 13 часа кај постари лица.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за метаболизмот специфични за децата. Нема достапни податоци за фармакокинетиката по интравенска примена на ривароксабан кај деца. Процената на клиренсот со помош на популациско фармакокинетско моделирање кај деца (возраст од 0 до < 18 години) по перорална примена на ривароксабан зависи од телесната тежина и може да се опише со алометриска функција, со просек од 8 l/h за испитаник со телесна тежина од 82,8 kg. Геометриските средни вредности за полуживотот на елиминација (t_{1/2}) проценети со помош на популациско фармакокинетско моделирање опфаќаат со малување на



возраста и се во опсег од 4.2 часа кај адолесценти до околу 3 часа кај деца на возраст од 2-12 години и до 1.9 часа и 1.6 часа кај деца на возраст од 0.5- < 2 години и помалку од 0.5 години, соодветно

Специјални популации

Пол

Не се регистрирани клинички значајни разлики во фармакокинетиката и во фармакодинамиката помеѓу машки и женски пациенти. Експлоративна анализа не детектирала релевантни разлики во изложеноста на ривароксабан кај машки и женски деца.

Постара популација

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

Различни категории на тежина

Екстремите во телесната тежина (<50 kg или >120 kg) имаат само мало влијание врз концентрациите на ривароксабан во плазмата (помалку од 25%). Не е потребно приспособување на дозата. Експлоративна анализа не детектирала релевантно влијание на телесната тежина врз изложеноста на ривароксабан кај деца.

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.

Со истражувачка анализа не се откриени релевантни меѓуетнички разлики во изложеноста на ривароксабан. Кај децата од јапонската, кинеската или азиската популација надвор од Јапонија и Кина во споредба со соодветната педијатриска популација.

Хепатално оштетување

Пациентите 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 пациентите 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 била 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 хепатално оштетување во споредба со здрави волонтери; продолжувањето на РТ било слично зголемено за фактор 2.1. Пациентите со умерено хепатално оштетување биле почувствителни на ривароксабан, што резултира во поостра врска ФК/ФД помеѓу концентрацијата и РТ.

Ксанирва 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).

Нема достапни клинички податоци кај деца со хепатално оштетување.

Ренално оштетување

Кај возрасни бил регистриран пораст 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 со сериозно (клиренс на креатинин 15-29 ml/min) ренално 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 се 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 било слично зголемено со фактор од 1,3; 2,2 и 2,4, соодветно. Нема податоци за пациенти со клиренс на креатинин <15 ml/min. Поради високото врзување со плазматските протеини, ривароксабан не се очекува да подлежи на дијализа.

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

Нема достапни клинички податоци кај децана возраст од ≥ 1 година со умерено или сериозно ренално оштетување (стапка на гломеруларна филтрација <50 ml/min/1.73 m²).

Податоци за фармакокинетика кај пациенти

Кај пациенти кои примаат ривароксабан 20 mg, еднаш на ден за третман на 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) била 215 (22 – 535) и 32 (6 - 239) mcg/l, соодветно.

Кај педијатриските пациенти со акутна ВТЕ кои примале ривароксабан во доза прилагодена според телесната тежина што резултирало со изложеност слична како кај возрасни пациенти со ДВТ кои примаат доза од 20 mg еднаш на ден, геометриските средни вредности на концентрациите (90 % интервал), во времето на земање на примерокот што приближно ги претставуваат најниските и највисоките концентрации за време на интервалот на дозирањето се прикажани во Табела 13.



Табела 13: Збирни статистички податоци (геометриска средна вредност (90% интервал)) на плазматската концентрација на ривароксабан (mcg/l) во состојба на динамичка рамнотежа според режимот на дозирање и возраста

Временски интервали								
o.d.	N	12 - < 18 години	N	6 -< 12 години				
2.5-4 ч по дозирање	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 ч по дозирање	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 години	N	2 -< 6 years	N	0.5 -< 2 years		
2.5-4 ч по дозирање	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16 ч по дозирање	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 години	N	од раѓање - < 2 години	N	0.5 -< 2 години	N	од раѓање - < 0.5 години
0.5-3 ч по дозирање	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	1 2	108.0 (19.2-320)
7-8 ч по дозирање	3	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	1 1	16.1 (1.03-33.6)

o.d. = еднаш на ден, b.i.d. = два пати на ден, t.i.d. три пати на ден, n.c. = не е пресметано

Вредностите кои беа пониска од долната граница на квантификација (LLOQ) беа заменети со 1/2 LLOQ за пресметување на статистичките податоци (LLOQ = 0.5 mcg/l).

Фармакокинетска/фармакодинамска врска

Фармакокинетската/фармакодинамската врска (ФК/ФД) помеѓу концентрацијата на ривароксабан во плазмата и неколку крајни точки на ФД (инхибиција на фактор Ха, PT, aPTT, HepTest) била оценета по употреба на широк опсег на дози (5-30 mg, два пати на ден). Врската помеѓу концентрацијата на ривароксабан и активноста на фактор Ха најдобро беше опишана со модел E_{max}. За PT, моделот на линеарно пресретнување генерално ги опишува податоците подобро. Во зависност од различните употребени реагенси за PT, наклонот значително се разликувал. Кога се користел Neoplastin PT, почетната PT била околу 13 s, а наклонот бил околу 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите од анализите на ФК/ФД во фаза II и III биле во согласност со податоците утврдени кај здрави испитаници.

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста за деца и адолсценти до 18 години во индикацијата превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација.

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 за токсичност кај млади лица.

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

Кај стаорци не се забележани ефекти врз плодноста кај мажјаците 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 плазмата забележана е ембрио-фетална токсичност (постимплантациски губиток, задоцнета/напредната осификација, мултипни, светло обоени хепатални дамки) и зголемена инциденца на вообичаени малформации, како и промени на плацентата. Во пре- и постнаталните студии кај стаорци е забележана намалена одржливост на подмладокот во дози што биле токсични за женките.

Ривароксабан е испитан кај јувенилни стаорци на 3 месечна терапија, почнувајќи од 4тиот постнатален ден и покажал не дозно зависно зголемување на периинсуларна хеморагија. Нема докази за таргет-орган специфична токсичност,

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

XANIRVA / КСАНИРВА 15 mg филм-обложена таблета

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат,
микрокристална целулоза,
кроскармелоза натриум,
хипромелоза,
натриум лаурил сулфат,
магнезиум стеарат.

Филм-обложување (OPADRY RED 03F650001):

хипромелоза,
титаниум диоксид (E171),
макрогол 3350,
црвен железно оксид (E172).



XANIRVA / КСАНИРВА 20 mg филм-обложена таблета**Јадро на таблетата:**

лактоза монохидрат,
микрокристална целулоза,
кроскармелоза натриум,
хипромелоза,
натриум лаурил сулфат,
магнезиум стеарат.

Филм-обложување (OPADRY BROWN 03F565080):

хипромелоза,
титаниум диоксид (E171),
макрогол 3350,
црвен железно оксид (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години.

6.4 Специјални услови на чување

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!
Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

28 филм-обложени таблети (блистер 2 x 14)/ кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

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

Кршење на таблетите

Таблетите ривароксабан може да се здробат и растворот во 50 ml вода и да се администрираат преку назогастрична сонда или преку гастрична сонда за хранење по потврда дека сондата е правилно поставена во желудникот. После тоа, сондата треба да се исплакне со вода.

Бидејќи апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на ослободување на активната супстанција, потребно е употребата на ривароксабан да се избегнува дистално од желудникот бидејќи тоа да може да резултира со намалена апсорпција и со тоа да се намали изложеноста на активната супстанција. Веднаш по апликација на таблета од 15 mg и 20 mg е потребна ентерална исхрана.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје

Ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2,

1000 Скопје

Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА
СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2022 година.



