

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Xarelto/ Ксарелто 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 20 mg ривароксабан.

Експципиентс:

Секоја филм-обложена таблета содржи 21.76 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

За целосна листа на експципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Кафено-црвени, округли, биконвексни таблети (6 mm дијаметар, 9 mm радиус на кривина), обележани од едната страна со Bayer-овиот крст и "20" и триаголник на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

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

Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ, кај возрасни (види дел 4.4 за пациенти со хемодинамска нестабилна БЕ).

Педијатриска популација

Третман на венски тромбоемболизам (ВТЕ) и спречување на повторување на ВТЕ кај деца и адолесценти на возраст под 18 години и со тежина повеќе до 50 kg по најмалку 5 дена од првичниот парентерален антикоагулациски третман.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни

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



Терапијата со Ксарелто треба да продолжи долготрајно, се додека користа од превенцијата на мозочен удар и системска емболија го надминува ризикот од крварење (види дел 4.4).

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

Терапија на ДВТ, терапија на БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни

Препорачаната доза за иницијална терапија на акутна ДВТ или БЕ е 15 mg двапати дневно, во првите три недели, по што следи 20 mg еднаш дневно за континуирана терапија и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ.

Краткотрајна терапија (најмалку 3 месеци) треба да се земе во предвид кај пациенти со ДВТ или БЕ предизвикани од големи минливи ризик фактори (пр. неодамнешна операција, траума). Долготрајна терапија треба да се земе во предвид кај пациенти со предизвикана ДВТ или БЕ кога не се поврзани со големи минливи ризик фактори, непровоцирана ДВТ или БЕ или историја на рекурентна ДВТ или БЕ.

Кога е индицирана продолжена превенција од рекурентна ДВТ и БЕ (после завршување на најмалку 6 месечна терапија за ДВТ или БЕ), препорачаната доза е 10 mg еднаш дневно. Кај пациенти кај кои ризикот од рекурентна ДВТ или БЕ се смета за висок, како оние со комплицирани коморбидитети или кои развиле рекурентна ДВТ или БЕ со продолжена превенција со 10 mg Ксарелто еднаш дневно, треба да се земе во предвид доза од 20 mg Ксарелто.

Должината на терапијата треба да биде индивидуална, после внимателна проценка на користа од терапијата наспроти ризикот од крварење (види дел 4.4).

	Временски период	Шема на дозирање	Тотална дневна доза
Терапија и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15- mg двапати дневно	30- mg
	Ден 22 и понатаму	20- mg еднаш дневно	20- mg
Превенција на рекурентна ДВТ и БЕ	После завршување на најмалку 6- месеци терапија на ДВТ или БЕ	10- mg еднаш дневно или 20- mg еднаш дневно	10- mg или 20- mg

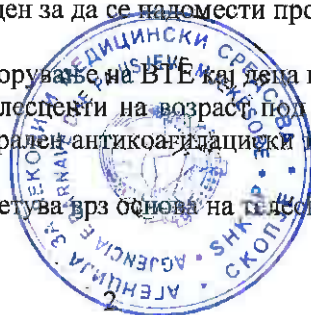
Ако се пропушти дозата за време на период на терапија со 15 mg двапати дневно (ден 1-21), пациентот треба веднаш да земе Ксарелто за да обезбеди 30 mg Ксарелто дневно. Во овој случај две таблети од 15 mg може да се земат одеднаш. Пациентот треба да продолжи со редовно земање 15 mg двапати дневно следниот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

Ако се пропушти дозата за време на еднаш дневниот тераписки период, пациентот треба веднаш да земе Ксарелто и да продолжи следниот ден со земање еднаш дневно, како што е препорачано. Дозата не треба да се дуплира истиот ден за да се надомести пропуштената доза.

Третман на ВТЕ и спречување на повторување на ВТЕ кај деца и адолесценти

Третманот со Харелто кај деца и адолесценти на возраст под 18 години треба да се започне по најмалку 5 дена од првичниот парентерален антикоагулационски третман (види дел 5.1).

Дозата за деца и адолесценти се пресметува врз основа на телесната тежина.



- Тежина на телото од 50 kg или повеќе:

се препорачува еднаш дневна доза од 20 mg ривароксабан. Ова е максималната дневна доза.

- Тежина на телото од 30 до 50 kg:

се препорачува еднаш дневна доза од 15 mg ривароксабан. Ова е максималната дневна доза.

- За пациенти со телесна тежина помала од 30 kg:

за пациенти со телесна тежина помали од 30 kg треба да се користат Ксарелто гранули за орална суспензија.

Тежината на детето треба да се следи и редовно да се прегледува дозата. Ова е да се осигура дека се одржува терапевтската доза. Прилагодувањето на дозата треба да се изврши само врз основа на промените во телесната тежина.

Третманот треба да се продолжи најмалку 3 месеци кај деца и адолесценти. Третманот може да се продолжи до 12 месеци кога е клинички потребно. Нема достапни податоци кај деца кои би ја поддржале употребата на помала доза по 6-месечен третман. Ризикот и бенефитот од продолжување на терапијата по 3 месеци треба да се процени на индивидуална основа, земајќи го предвид ризикот од повторлива тромбоза наспроти потенцијалниот ризик од крварење.

Доколку се пропушти доза, пропуштената доза треба да се земе што е можно побрзо откако ќе се забележи, но само истиот ден. Ако тоа не е можно, пациентот треба да ја прескокне дозата и да продолжи со следната доза како што е пропишано. Пациентот не треба да зема две дози за да ја надомести пропуштената доза.

Преминување од витамин К антагонисти (ВКА) на Ксарелто

- Превенција од мозочен удар и системска емболија, терапијата со ВКА треба да се прекине и да се започне со терапија со Ксарелто кога $INR \leq 3.0$.
- Третманот за ДВТ, БЕ и превенција од повторување кај возрасни и третман на ВТЕ и спречување на повторување кај педијатриски пациенти
- , терапијата со ВКА треба да се прекине и да се започне со терапија со Ксарелто кога $INR \leq 2.5$.

Кога пациентите преминуваат од ВКА на Ксарелто, INR вредностите ќе бидат лажно зголемени после земање на Ксарелто. Вредноста на INR не е валидна за мерење на антикоагулантната активност на Ксарелто и затоа не треба да се употребува (види дел 4.5).

Преминување од Ксарелто на витамин К антагонисти (ВКА)

Постои можност за несоодветна антикоагулација при преминување од Ксарелто на ВКА. Треба да се обезбеди соодветна континуирана антикоагулација за време на било кое преминување од алтернативен антикоагулант. Треба да се потенцира дека Ксарелто може да придонесе за покачен INR .

Кај пациенти кои преминуваат од Ксарелто на ВКА, ВКА треба да се дадат истовремено додека $INR \leq 2.0$. За време на првите два дена од периодот на преминување, треба да се употреби стандардна почетна доза од ВКА, следена со ВКА доза, одредена според INR тестирање. Додека пациентите се истовремено и на Ксарелто и на ВКА, INR не треба да се тестира порано од 24 часа по претходната доза, но пред следната доза од Ксарелто. Кога еднаш Ксарелто е прекинат, сигурно INR тестирање може да се направи најмалку 24 часа после последната доза (види дел 4.5 и 5.2).

Педијатриски пациенти:

Деца кои преминуваат од Ксарелто на ВКА треба да продолжат со Ксарелто 48 часа по првата доза на ВКА. По 2 дена истовремена администрација, треба да се направи контрола на INR пред следната доза на Ксарелто. Истовремената администрација на Ксарелто и ВКА се препорачува

да продолжи се додека INR не е $\geq 2,0$. Штом Ксарелто се прекине, тестирањето на INR може да се изврши со сигурност 24 часа по последната доза (видете погоре и дел 4.5).

Преминување од парентерални антикоагуланти на Ксарелто

Кај возрасни и педијатриски пациентите кои моментално примаат парентерални антикоагуланти, се прекинува со парантералниот антикоагулант и се почнува со Ксарелто 0 до 2 часа пред времето на следното предвидено време што треба да биде за примена на парентералниот лек (пр. ниско молекуларни хепарини) или за време на прекилот на континуираната примена на парентералниот лек (пр. интравенски нефракциониран хепарин).

Преминување од Ксарелто на парентерални антикоагуланти

Прекинете го Ксарелто и дадете ја следната доза на парентерален антикоагулант во време кога треба да се земе следната доза на Ксарелто.

Посебни популации

Бубрежно нарушување

Возрасни

Ограничените клинички податоци за пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс 15 - 29 ml/min) покажуваат дека концентрациите на ривароксабан во плазмата се значајно зголемени, затоа Ксарелто треба да се употребува со внимателност кај овие пациенти. Не се препорачува употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/min (види дел 4.4 и 5.2).

За пациенти со умерено (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) до тешко (креатинин клиренс 15 - 29 ml/min) бубрежно нарушување се однесуваат следниве препораки за дозирање:

- за превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, препорачана доза е 15 mg еднаш дневно (види дел 5.2).

- за терапија на ДВТ, терапија на БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ: пациентите треба да се лекуваат со 15 mg двапати дневно во првите 3 недели.

Потоа, кога препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно, треба да се земе во предвид намалување на дозата од 20 mg еднаш дневно на 15 mg еднаш дневно, ако оценетиот ризик за крварење кај пациентот го надминува ризикот за рекурентна ДВТ и БЕ. Препораката за употреба на 15 mg е базирана на ФК моделирање и не е проучувана во овие клинички услови (види делови 4.4, 5.1 и 5.2).

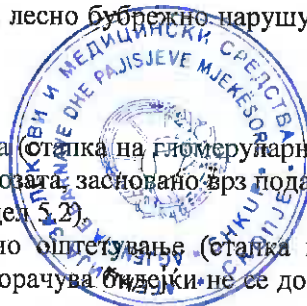
Кога препорачната доза е 10 mg дневно, не е потребно адаптирање на дозата во однос на препорачаната доза.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно бубрежно нарушување (креатинин клиренс 50 - 80 ml/min) (види дел 5.2).

Педијатриска популација:

- Деца и адолесценти со лесна бубрежна инсуфициенција (стапка на гломеруларна филтрација 50-80 mL / min / 1,73 м²): не е потребно прилагодување на дозата, засновано врз податоци за возрасни и ограничени податоци за педијатриски пациенти (види дел 5.2).

- Деца и адолесценти со умерено или тешко бубрежно оштетување (стапка на гломеруларна филтрација < 50 mL / min / 1,73 м²): Ксарелто не се препорачува бидејќи не се достапни клинички податоци (види дел 4.4).



Хепатално нарушување

Ксарелто е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички значаен ризик за крварење, вклучувајќи пациенти со цироза со Child Pugh B и C (види дел 4.3 и 5.2).

Нема достапни клинички податоци за употребата кај деца со хепатално оштетување.

Постара популација

Нема прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Телесна тежина

Нема прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Пол

Нема прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Пациенти подложени на кардиоверзија

Ксарелто може да се воведи или продолжи кај пациенти кои имаат потреба од кардиоверзија.

За кардиоверзија водена со трансезофагеален ехокардиограм (ТЕЕ), кај пациенти кои претходно не биле третирани со антикоагуланти, третманот со Ксарелто треба да започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата, за да се обезбеди соодветна антикоагулација (види дел 5.1 и 5.2). **За сите пациенти**, пред кардиоверзијата треба да се бара потврда дека пациентот го земал Ксарелто како што е пропишано. Одлуките за започнување и времетраењето на третманот треба да се земат во предвид според препораките за антикоагулантна терапија кај пациенти подложени на кардиоверзија.

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

Постои ограничено искуство со намалена доза на Ксарелто од 15 mg еднаш дневно (или 10 mg Ксарелто еднаш дневно кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min), употреба на P2Y12 инхибитор до максимум 12 месеци, кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација на кои им е потребна орална антикоагулација и се подложуваат на ПКИ со поставување на стент (види дел 4.4 и 5.1).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај деца на возраст од 0 до <18 години не се утврдени во индикациите за спречување на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација. Нема достапни податоци и затоа не се препорачува за употреба кај деца под 18 години во други индикации освен третман на ВТЕ и спречување на повторување на ВТЕ.

Метод на администрација

Возрасни

За орална употреба. Ксарелто 20 mg таблети треба да се земат со храна (види дел 5.2).

Кршење на таблетите

За пациентите кои не се во можност да ги голтнат цели таблетите, Ксарелто таблетата може да се скрши и измеша со вода или пире од јаболко, непосредно пред употребата и да се администрира орално. По администрацијата на дозата на здробена Ксарелто 15 mg или 20 mg филм-обложена таблета, треба веднаш да следи храна.



Исто така може да се даде здробена таблета преку гастрични цевки (види во дел 5.2 и 6.6)

Деца и адолесценти со тежина повеќе од 50 kg

Ксарелто е за орална употреба.

Пациентот треба да се советува да ја проголта таблетата со течност. Исто така, треба да се зема заедно со храна (види дел 5.2). Таблетите треба да се земаат приближно на секои 24 часа.

Во случај пациентот веднаш да ја плукне дозата или да поврати во рок до 30 минути по приемот на дозата, треба да се даде нова доза. Меѓутоа, ако пациентот поврати после повеќе од 30 минути по примената доза, дозата не треба повторно да се администрира и следната доза треба да се земе според предвиденото.

Таблетата не смее да се дели во обид да се обезбеди дел од дозата на таблетата.

Кршење на таблети

За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, треба да се користат Ксарелто гранули за орална суспензија.

Доколку оралната суспензија не е достапна, кога се пропишани дози од 15 mg или 20 mg ривароксабан, дозите може да се обезбедат со кршење на таблетата од 15 mg или 20 mg и мешање со вода или пире од јаболко непосредно пред употреба и орално администрирање.

Здробената таблета може да се даде преку назогастрична или гастрична цевка за хранење (види дел 5.2 и 6.6).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наброени во делот 6.1.

Клинички значајно активно крварење.

Повреда или состојба со значителен ризик за големи крварења, како што се сегашни или неодамнешни гастроинтестинални улцерации, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење, неодамнешна мозочна или спинална повреда, неодамнешна мозочна, 'рбетна или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или суспектни езофагеални вени, артериовенски малформации, васкуларна аневризма или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни аномалии.

Истовремен третман со било кој друг антикоагулантен лек на пример, нефракциониран хепарин (НФХ), ниско молекуларни хепарини (еноксапарин, далтепарин, итн), деривати на хепаринот (фондапаринукс, итн), орални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, аписабан, итн), освен во специфични услови на промена на антикоагулантната терапија (види дел 4.2) или кога НФХ се дава во дози неопходни за одржување на централен венски или артериски катетер (види дел 4.5).

Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички значаен ризик за крварење, вклучувајќи пациенти со цироза со Child Pugh B и C (види дел 5.2).

Бременост и доене (види дел 4.6).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Се препорачува клиничко следење во согласност со антикоагулантната пракса, за време на терапискиот период.

Ризик за хеморагија

Како и со останатите антикоагуланти, пациентите што земаат Ксарелто треба внимателно да бидат набљудувани за знаци на крварење. Се препорачува да се употребува со внимание кај состојби со зголемен ризик за крварење. Администрацијата на Ксарелто треба да се прекине доколку се појави обилно крварење.

Во клиничките студии биле почесто забележани мукозни крварења (т.е. епистакса, гингивално, гастроинтестинално, генито уринарно, вклучувајќи абнормално вагинално или зголемено менструално крварење) и анемија за време на долготрајна терапија со ривароксабан во споредба со терапија со ВКА. Така, покрај соодветното клиничко следење, оценето е дека може да се користи лабораториско одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит за детекција на окултно крварење и одредување на клиничкото значење на јасното крварење.

Неколку под-групи на пациенти, наведени подолу, имаат зголемен ризик за крварење. Овие пациенти треба внимателно да се мониторираат за знаци и симптоми на компликации од крварење и анемија после отпочнување на терапијата (види дел 4.8).

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

Иако терапијата со ривароксабан не бара рутински мониторинг на експозицијата, мерењето на нивоата на ривароксабан со калибрирани квантитативни анти-фактор Ха тестови може да биде корисно во исклучителни случаи, каде што знаењето за изложеност со ривароксабан може да помогне како информација при клинички одлуки, пример, предозирање и итна операција (види делови 5.1 и 5.2).

Педијатриска популација

Постојат ограничени податоци кај деца со тромбоза на церебрална вена и синусна тромбоза кои имаат инфекција на ЦНС (види дел 5.1). Ризикот од крварење треба внимателно да се процени пред и за време на терапијата со ривароксабан.

Бубрежно нарушување

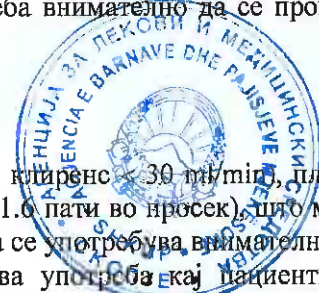
Кај возрасни пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 30 ml/min, плазма концентрацијата на ривароксабан може да биде значајно покачена (1.6 пати во просек), што може да доведе до зголемување на ризикот за крварење. Ксарелто треба да се употребува внимателно кај пациенти со креатинин клиренс 15-29 ml/min. Не се препорачува употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/min (види дел 4.2 и 5.2).

Ксарелто треба со внимателност да се употребува кај пациенти со бубрежно нарушување, кои истовремено земаат други лекови што ги зголемуваат плазма концентрациите на ривароксабан (види дел 4.5).

Ксарелто не се препорачува кај деца и адолесценти со умерено или тешко бубрежно оштетување (стапка на гломеруларна филтрација < 50 mL / min / $1,73$ m²), бидејќи не се достапни клинички податоци.

Интеракции со други лекови

Употребата на Ксарелто не се препорачува кај пациенти кои истовремено примаат системска терапија со азолни антимикотици (како кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или



HIV протеаза инхибитори (пр. ритонавир). Овие активни супстанции се силни инхибитори на СУРЗА4 и P-gp, поради што можат да ги зголемат плазма концентрациите на ривароксабан до клинички значаен степен (2.6 пати во просек), што може да доведе до зголемен ризик за крварење. Нема достапни клинички податоци кај деца кои примаат истовремен системски третман со силни инхибитори на СУРЗА4 и Pgp (види дел 4.5).

Треба да се внимава кога пациентите истовремено се лекуваат со лекови што влијаат на хемостазата, како што се не-стероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs), ацетилсалицилна киселина и инхибитори на тромбоцитна агрегација или селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (ССИ) и инхибитори на повторно превземање на серотонин нореpineфрин (СНИ). Кај пациенти со ризик за улцеративна гастроинтестинална болест, може да се земе во предвид соодветен профилактички третман (види дел 4.5).

Други хеморагични ризик фактори

Како и другите антиромботици, ривароксабан не се препорачува кај пациенти со зголемен ризик за крварење како што се:

- конгенитални или здобиени пореметувања на крварењето
- неконтролирана тешка артериска хипертензија
- друга гастроинтестинална болест без активна улцерација, што потенцијално може да доведе до компликации од крварење (пр. инфламаторна цревна болест, езофагитис, гастритис и гастроезофагеална рефлуксна болест)
- васкуларна ретинопатија
- бронхиектазија или историја на белодробно крварење.

Пациенти со канцер

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

Кај пациенти со малигни неоплазми со висок ризик од крварење, употребата на ривароксабан е контраиндицирана (види дел 4.3). Пациенти со протетски валвули. Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто не е испитувана кај пациенти со протетски срцеви валвули; поради што нема податоци што би укажувале дека Ксарелто обезбедува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. Терапијата со Ксарелто не се препорачува за овие пациенти.



Пациенти со антифосфолипиден синдром

Директните орални антикоагуланти (ДОАК) вклучително и rivaroxaban не се препорачуваат кај пациенти со историја на тромбоза со дијагноза на антифосфолипиден синдром. Особено кај пациенти кои се тројно позитивни (за лупус антикоагулант, антикардиолипин антитела и анти – бета 2 гликопротеин I антитела), зошто третманот со ДОАК е поврзан со зголемена стапка за рекурентни тромботични настани во споредба со витамин К антагонисти (ВКА).

Пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, кои се подложени на ПКИ со поставување на стент

Достапни се клинички податоци од интервенциска студија со примарна цел да се процени безбедноста кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, кои се подложени на ПКИ со поставување на стент. Податоците за ефикасност кај оваа популација се ограничени (види дел 4.2 и 5.1). Нема податоци за такви пациенти со историја на мозочен удар/транзиторен исхемичен напад (ТИА).

Хемодинамски нестабилни пациенти со белодробна емболија или пациенти кои имаат потреба за тромболиза или белодробна емболектомија

Ксарелто не се препорачува како алтернатива за нефракциониран хепарин кај пациенти со акутна белодробна емболија, кои се хемодинамски нестабилни или може да имаат потреба за тромболиза или белодробна емболектомија, бидејќи безбедноста и ефикасноста на Ксарелто не е воспоставена во овие клинички услови.

Спинална/ епидурална анестезија или пункција

При неуроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со анти тромботични лекови заради превенција на тромбоемболиски компликации имаат зголемен ризик за епидурален или спинален хематом кој може да доведе до долготрајна или трајна парализа. Ризикот за овие појави може да се зголеми при пост-оперативна употреба на епидурални катетери или конкомитантна употреба на лекови кои влијаат на хемостазата. Овој ризик може исто така да се зголеми при трауматска или повторувана епидурална или спинална пункција. Пациентите треба да бидат често набљудувани за знаци и симптоми за невролошки нарушувања (пр. отрпнатост или слабост на ногата, дисфункција на цревата или мочниот меур). Ако се забележи невролошко нарушување потребно е веднаш да се дијагностицира и да се третира. Пред неуроаксијалната интервенција лекарот треба да направи проценка на потенцијалната корист и ризик кај пациентите на антикоагулантна терапија или кај пациентите кои треба да примаат антикоагулантна терапија заради тромбопрофилакса. Нема клиничко искуство со употребата на 20 mg во овие ситуации.

За да се намали ризикот за појава на крварење поврзана со истовремена употреба на ривароксабан и неуроаксијална (епидурална/спинална) анестезија или спинална пункција, се зема во 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 за да се постигне доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познат и треба да се мери во однос на итноста на дијагностичката постапка.

За отстранување на епидуралниот катетер и врз основа на општите ПК карактеристики најмалку 2 пати полу-живот, т.е. најмалку 18 часа кај млади возрасни пациенти и 26 часа кај стари пациенти треба да поминат после последната администрација на ривароксабан (види дел 5.2). По отстранување на катетерот, најмалку 6 часа треба да поминат пред да се даде следната доза на ривароксабан.

Ако се појави трауматска пункција, администрацијата на ривароксабан треба да биде одложена за 24 часа.

Нема податоци за времето на поставување или отстранување на неброаксиален катетер кај деца кои користат Ксарелто. Во такви случаи, прекинете го ривароксабан и земете во предвид употреба на брзоделувачки парентерален антикоагуланс.

Препораки за дозирање пред и после инвазивни процедури и хируршки интервенции

Кога е потребна инвазивна процедура или хируршка интервенција, Ксарелто треба да се прекине најмалку 24 часа пред интервенцијата, ако е можно и врз основа на клиничката проценка. Ако процедурата не може да се одложи, треба да се процени зголемениот ризик за крварење наспроти итноста на интервенцијата.

Со Ксарелто треба повторно да се стартува веднаш после инвазивната процедура или хируршката интервенција, доколку клиничката состојба го дозволува тоа и откако е воспоставена соодветна хемостаза (види дел 5.2).

Постари пациенти

Со зголемувањето на возраста може да се зголеми ризикот за крварење (види дел 5.2).

Дерматолошки реакции

Сериозни кожни реакции, вклучително и Стевен-Џонсонов синдром / Токсична епидермална некролиза и DRESS синдром, се пријавени за време на постмаркетиншкото следење поврзани со употреба на ривароксабан (види дел 4.8). Пациентите имаат висок ризик за овие реакции рано во текот на терапијата; реакцијата се појавува во најголем број од случаите во текот на првите недели од третманот. Ривароксабан треба да се исклучи при прва појава на тешка кожна реакција (пр. ширење, интензивирање и /или појава на плускавци), или било кој друг знак на хиперсензитивност поврзан со мукозни лезии.

Информација за ексципиентите

Ксарелто содржи лактоза. Пациенти со наследна интолеранција на глукоза, недостаток на Lарр лактоза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овај лек содржи помалку од 1mmol натриум (23 mg) по доза, т.е во суштина е “без натриум”

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат. Споменатите податоци за интеракцијата подолу се добиени кај возрасни и предупредувањата во дел 4.4 треба да се земат предвид и за педијатриската популација.

CYP3A4 и P-gp инхибитори

Истовремена администрација на ривароксабан и кетоконазол (400 mg еднаш дневно) или ритонавир (600 mg двапати дневно) доведуваат до зголемување од 2.6 пати/ 2.5 пати на средната AUC на ривароксабан и до зголемување од 1.7 пати/ 1.6 пати на средната C_{max} на ривароксабан, со значајно зголемување на фармакодинамските ефекти што можат да доведат до зголемување на ризикот за крварење. Поради тоа, употребата на Ксарелто не се препорачува кај пациенти кои примаат конкомитантна системска терапија со азолни антимикотици како што се кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или HIV протеаза инхибитори. Овие активни супстанции се силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (види дел 4.4).

Активните супстанции што вршат силна инхибиција на само еден од начините на елиминација на ривароксабан, било CYP3A4 или P-gp, се очекува да ја зголемат плазма концентрацијата на ривароксабан до помал степен. Кларитромицин (500 mg два пати дневно) на пример се смета за



силен CYP3A4 инхибитор и умерен P-гр инхибитор и доведува до зголемување од 1.5 пати на средната AUC на ривароксабан и до зголемување од 1.4 пати на C_{max} . Оваа интеракција со кларитромицин не се смета за клинички релевантна, за најголем дел од пациентите, но би можела да биде од големо значење за високо-ризичните пациенти. (За пациенти со бубрежно оштетување: види дел 4.4).

Еритромицин (500 mg три пати дневно) кој врши умерена инхибиција на CYP3A4 или P-гр доведува до зголемување за 1.3 пати на средната AUC и C_{max} . Оваа интеракција со еритромицин не се смета за клинички значајна за најголем дел од пациентите, но би можела да биде од големо значење за високо-ризичните пациенти.

Кај субјекти со лесно бубрежно оштетување еритромицин (500 mg трипати на ден) доведува до зголемување од 1.8 пати на средната AUC на ривароксабан и до зголемување од 1.6 пати на C_{max} , во споредба со субјекти со нормална бубрежна функција. Кај субјекти со умерено бубрежно оштетување, еритромицин доведува до зголемување од 2.0 пати на средната AUC на ривароксабан и до зголемување од 1.6 пати на C_{max} , во споредба со субјекти со нормална бубрежна функција. Ефектот на еритромицин се додава на оној од бубрежното оштетување (види дел 4.4).

Флуконазол (400 mg еднаш дневно) кој се смета за умерен инхибитор на CYP3A4 и P-гр доведува до зголемување за 1.4 пати на средната AUC на ривароксабан и за 1.3 пати зголемување на C_{max} . Оваа интеракција со флуконазол не се смета за клинички значајна, за најголем дел од пациентите, но би можела да биде од големо значење за високо-ризичните пациенти. (За пациенти со бубрежно оштетување: види дел 4.4).

Со оглед на ограничените расположливи клинички податоци за дронедазон, истовремената администрација со ривароксабан треба да се избегнува.

Антикоагуланти

По комбинирана администрација на еноксапарин (40 mg еднаш дневно) и ривароксабан (10 mg еднаш дневно) забележан е адитивен ефект на инхибиција на активноста на фактор Ха без дополнителни ефекти на тестовите на коагулација (PT, aPTT). Еноксапарин не влијае на фармакокинетиката на ривароксабан. Поради зголемен ризик за крварење, потребно е внимание ако пациентите се третираат истовремено со други антикоагуланти (види дел 4.3 и 4.4).

НСАИЛ/инхибитори на тромбоцитна агрегација

Не е забележано клинички релевантно продолжување на времето на коагулација по конкомитантна администрација на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Сепак, некои индивидуи можат да имаат поизразен фармакодинамски одговор.

Не се забележани значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции кога ривароксабан истовремено се администрирал со 500 mg ацетилсалицилна киселина.

Клопидогрел (300 mg иницијална доза следена со доза на одржување од 75 mg) не покажал фармакокинетски интеракции со ривароксабан (15 mg), но забележано е релевантно продолжување на времето на крварење кај одредени пациенти, што пак не корелира со тромбоцитната агрегација, P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторните нивоа.

Потребно е внимание кај пациенти кои истовремено се лекуваат со НСАИЛ (вклучувајќи и ацетилсалицилна киселина) и инхибитори на тромбоцитна агрегација, бидејќи сите овие лекови типично го зголемуваат ризикот за крварење (види дел 4.4).

ССИ/СНИ

Како и со сите антикоагуланти постои можност за зголемен ризик од крварење во случаи на истовремена употреба на ССИ и СНИ, поради нивниот познат ефект врз тромбоцитите. При

истовремена употреба во клиничката програма со ривароксабан, биле забележани нумерички поголеми стапки на големи и не-големи клинички значајни крварења, кај сите терапевтски групи.

Варфарин

Преминувањето на пациентите од витамин К антагонист, варфарин (INR 2.0 на 3.0) на ривароксабан (20 mg) или од ривароксабан (20 mg) на варфарин (INR 2.0 на 3.0) го зголемува протромбинското време/INR (неопластин) повеќе од дополнително (може да се забележат индивидуални INR вредности до 12), додека ефектите на aPTT, инхибиција на активност на фактор Ха и потенцијалот на ендогениот тромбин биле адитивни.

Доколку се сака да се тестираат фармакодинамските ефекти на ривароксабан за време на периодот на преминување, може да се употребат активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, бидејќи на овие тестови не влијае варфаринот. На четвртиот ден после последната доза од варфарин, сите тестови (вклучувајќи ги PT, aPTT, инхибиција на активност на фактор Ха и ETP) го рефлектираат само ефектот на ривароксабан.

Доколку се сака да се тестираат фармакодинамските ефекти на варфарин за време на периодот на преминување, мерењето на INR може да се направи при C_{trough} на ривароксабан (24 часа после претходното земање на ривароксабан), бидејќи ривароксабан минимално влијае на овој тест во тој момент.

Не е забележана фармакокинетска интеракција помеѓу варфарин и ривароксабан.

CYP 3A4 индуктори

Истовремена администрација на ривароксабан со силниот CYP3A4 индуктор рифампицин доведува до намалување за приближно 50% на средната AUC на ривароксабан, со паралелно намалување на фармакодинамските ефекти. Истовремена употреба и со други силни CYP3A4 индуктори (пр. фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или кантарион) исто така може да доведе до намалени плазма концентрации на ривароксабан. Силните CYP3A4 индуктори треба со внимание да се администрираат истовремено.

Други конкомитантни терапии

Не се забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена администрација 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 CYP изоформи како CYP3A4.

Лабораториски параметри

Забележано е влијание на коагулационите параметри (PT, aPTT, HepTest), што е очекувано со оглед на механизмот на дејство на ривароксабан (види дел 4.2).

4.6 Плодност и употреба за време на бременост и доене

Бременост

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај бремени жени не е потврдена. Студиите со животни покажаа репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Заради потенцијалната репродуктивна токсичност, ризикот за внатрешно крварење и податокот дека ривароксабан минува во плацентата, Ксарелто е контраиндициран за време на бременост (види дел 4.3). Жените со репродуктивен потенцијал треба да избегнуваат да забременат за време на терапијата со ривароксабан.

Доене

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај бремени жени не е потврдена. Податоците од испитувањата направени кај животни укажуваат дека ривароксабан се секретира во млекото. Заради тоа ривароксабанот е контраиндициран за време на доење (види дел 4.3). Мора да се донесе одлука дали ќе се прекине доењето или ќе се прекине/апстинира терапијата.

Плодност

Не се спроведени посебни студии со ривароксабан кај луѓе за евалуација на ефектите врз плодноста. Во студија за машка и женска плодност кај стаорци не се забележани ефекти (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Ксарелто има мало влијание на способноста за возење и ракување со машини. Пријавени се несакани реакции како синкопа (фреквенција: невообичаени) и зашеметеност (фреквенција: вообичаени) (види дел 4.8). Пациентите кои ќе ги почувствуваат овие несакани реакции не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Безбедноста на ривароксабан била евалуирана во тринаесет клучни студии од фаза III (види Табела 1).

Кај, 69.608 возрасни пациенти во деветнаесет студии од фаза III и 488 педијатриски пациенти во две фази II и две фаза III студии изложени на ривароксабан

Табела 1: Број на пациенти, вкупна дневна доза и максимално времетраење на терапија кај возрасни и деца во студии од фаза III

Индикација	Број на пациенти*	Вкупна дневна доза	Максимално времетраење на терапија
Превенција на венска тромбемболија кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или колено	6 097	10 mg	39 денови
Превенција на ВТЕ кај медицински болни пациенти	3 997	10 mg	39 денови
Терапија на ДВТ, БЕ и превенција на повторување	6 790	Ден 1-21: 30 mg Ден 22 и понатаму: 20 mg После најмалку 6 месеци: 10 mg или 20 mg	21 месеци
Третман на ВТЕ и спречување на повторување на ВТЕ кај новороденчиња и деца на возраст под 18 години по започнувањето на стандарден антикоагулациски третман	329	Доза прилагодена на телесната тежина за да се постигне слична изложеност како што е забележано кај возрасни третирани со	12 месеци

		ДВТ со 20 mg ривароксабан еднаш дневно	
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација	7 750	20 mg	41 месеци
Превенција на атеротромботични настани после АКС	10 225	5 mg или 10 mg соодветно, истовремено администриран или со АСК или АСК плус клопидогрел или тиклопидин	31 месеци
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, земани истовремено со АСК, или пак 10 mg земани самостојно	47 месеци
	3 256**	5 mg, земени истовремено со АСК	42 месеци

*Пациенти изложени на најмалку една доза на ривароксабан

** Од VOYAGER PAD студијата

Најчесто пријавени несакани реакции кај пациенти кои примале ривароксабан биле крварење (види дел 4.4 и “Опис на селектирани несакани дејства” подолу) (табела 2). Најчести пријавени крварења биле епистакса (4.5 %) и крварење од гастроинтестинален тракт (3.8 %).

Табела 2: Стапки на крварење* и анемија кај пациенти изложени на ривароксабан низ комплетирани студии кај возрасни и деца од фаза III:



Индикација	Било какво крварење	Анемија
Превенција на ВТЕ кај возрасни пациенти подложени на селективна операција на колк и колено	6,8% од пациентите	5,9% од пациентите
Превенција на ВТЕ кај медицински болни пациенти	12,6%	2,1%
Терапија на ДВТ И БЕ и превенција на рекурентна	23% од пациентите	1,6% од пациентите
Третман на ВТЕ и спречување на повторување на ВТЕ кај новороденчиња и деца на возраст под 18 години по започнувањето на стандарден антикоагулациски третман	39,5 % од пациентите	4,6 % од пациентите
Превенција на мозочен удар или системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација	28 на 100 пациент години	2,5 на 100 пациент години
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти после 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***#

* Во сите испитувања на ривароксабан, сите случаи на крвавења се собираат, пријавуваат и разгледуваат.

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

*** Применет е селективен пристап за собирање на несакани настани

Од VOYAGER PAD студијата

Табеларен преглед на несакани реакции

Фреквенциите на несакани реакции пријавени со Ксарелто кај возрасни и деца се сумирани во табелата 3 подолу според system organ class (MedDRA) и според фреквенцијата.

Фреквенциите се дефинирани како:

многу чести ($\geq 1/10$)

вообичаени ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

невообичаени ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$)

непознати (не можат да се проценат од расположливите податоци).

Табела 3: Сите несакани реакции појавени кај возрасни пациенти во студија од фаза III или после ставање на лекот во промет * и во две фази II и две фаза III студии кај педијатриски пациенти

Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Многу ретки	Непознати
Пореметувања на крвта и лимфниот систем				

Анемија (со соодветни лабораториски параметри)	Тромбоцитоза (вкл. зголемување на бројот на тромбоцити) ^A Тромбоцитопенија			
Пореметувања на имунолошкиот систем				
	Алергиски реакции, алергиски дерматитис, Ангиоедем и алергиски едем		Анафилактички и реакции, вклучително и анафилактички шок	
Пореметувања на нервниот систем				
Зашеметеност, главоболка	Церебрална и интракранијална хеморагија, синкопа			
Пореметувања на очите				
Хеморагија на око (вкл. конјунктивална хеморагија)				
Срцеви пореметувања				
	Тахикардија			
Васкуларни пореметувања				
Хипотензија, хематом				
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања				
Епистакса, хемоптиза			Еозинофилна пневмонија	
Гастроинтестинални пореметувања				
Гингивално крварење хеморагија на гастроинтестинален тракт (вкл. ректална хеморагија), гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија, гадење, констипација ^A , дијареа, повраќање ^A	Сува уста			
Хепатобилијарни пореметувања				
Зголемување на трансаминазите	Хепатално оштетување, зголемен билирубин, зголемена алкална фосфатаза во крвта ^A , зголемен GGT ^A	Жолтица, зголемен конјугиран билирубин (со или без истовремено зголемување на АЛТ),		

		холестаза, хепатитис (вклучително и хепатоцелуларн а повреда)		
	Кожни и поткожни пореметувања			
Пруритус (вкл. невообичаени случаи на генерализиран пруритус), исип, екхимоза, кожна и поткожна хеморагија	Уртикарија		Стивенс- Цонсонов синдром / Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
	Мускулоскелетни и сврзоткивни пореметувања			
Болка во екстремитет ^A	Хемартроза	Мускулна хеморагија		Компартман синдром заради крварење
	Бубрежни и уринарни пореметувања			
Хеморагија на урогенитален тракт (вкл. хематурија и менорагија ^B), бубрежно нарушување (вкл. зголемување на креатинин во крвта, зголемување на уреа во крвта) ^A				Бубрежна инсуфициенција / акутна бубрежна инсуфициенција заради крварење што може предизвика хипоперфузија
	Општи пореметувања и состојби на местото на администрација			
Треска, периферен едем, намалена општа сила и енергија (вкл. замор, астенија)	Чувство на слабост (вкл. малаксаност)	Локализиран едем ^A		
	Испитувања			
	зголемување на LDH ^A , зголемување на липаза ^A , зголемување на амилаза ^A			
	Повреда, загадување и компликации од процедурата			
Постпроцедурална хеморагија (вкл. постоперативна анемија и хеморагија од рана), контузија, секретија од рана ^A		Васкуларна псевдоаневризм а ^B		



А: забележани кај превенција на венска тромбемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложни на елективна операција на замена на колк и колена

Б: забележани кај терапија на ДВТ, БЕ и превенција на повторување како многу чести кај жени < 55 години

В: забележани како невообичаени кај превенција на атеротромботични настани кај пациенти после АКС (после перкутана коронарна интервенција)

* Во избрани студии од фаза III беше применет специфициран селективен пристап за собирање на несакани настани. Инциденцата на несакани реакции не се зголеми и не беше идентификувана нова несакана реакција на лекот по анализата на овие студии.

Опис на селектирани несакани дејства

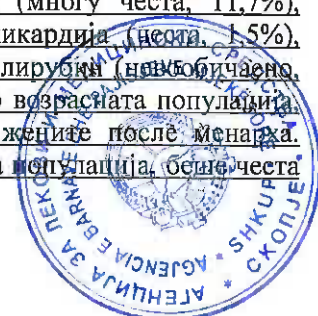
Заради фармаколошкиот механизам на дејство, употребата на Ксарелто може да биде поврзана со зголемување на ризикот за окултно или јасно крварење од било кое ткиво или орган што може да доведе до постхеморагична анемија. Знаците, симптомите и јачината (вклучувајќи и можеен фатален исход) варираат во зависност од локацијата и степенот или должината на крварењето и/или анемијата (види дел 4.9 Справување со крварење). Во клинички студии биле забележани мукозни крварења (пр. епистакса, гингивални, гастроинтестинални, генитоуринарни, вклучувајќи абнормално вагинално или зголемено менструално крварење) и анемија, многу почесто за време на долготрајна терапија со ривароксабан во однос на терапија со ВКА. Сепак, покрај соодветното клиничко следење, оценето е дека може да се користи лабораториско одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит за детекција на окултно крварење и одредување на клиничкото значење на јасното крварење. Ризикот за крварење може да биде зголемен кај одредени групи на пациенти пр. пациенти со неконтролирана тешка артериска хипертензија и/или истовремена употреба на други лекови кои влијаат на хемостазата (види ризик за хеморагија во делот 4.4). Менструалното крварење може да биде интензивирање и/или продолжено. Може да се јават хеморагиски компликации како слабост, бледило, зашеметеност, главоболка или необјаснето потење, диспнеа и необјаснет шок. Во одредени случаи како последица на анемијата забележани биле симптоми на срцева исхемија, како болка во градите или ангина пекторис.

Компликации поради тешките крварења, како што се компартман синдромот и бубрежната слабост заради хипоперфузија, се забележани со Ксарелто. Заради тоа, во евалуацијата на состојбата на било кој пациент на антикоагулантна терапија, треба да се земе во предвид можноста за хеморагија.

Педијатриска популација

Третман на ВТЕ и спречување на повторување на ВТЕПроценката на безбедноста кај деца и адолесценти се заснова на безбедносни податоци од две отворени активно контролирани студии од фаза II и една фаза III студија кај педијатриски пациенти на возраст помали од 18 години. Безбедносните наоди беа генерално слични помеѓу ривароксабан и компараторот во различните детски возрасни групи. Генерално, безбедносниот профил кај 412 деца и адолесценти третирани со ривароксабан беше сличен на оној забележан кај возрасната популација и конзистентен меѓу возрасните подгрупи, иако проценката е ограничена од малиот број на пациенти.

Кај педијатриски пациенти, главоболка (многу честа, 16,7%), треска (многу честа, 11,7%), епистакса (многу честа, 11,2%), повраќање (многу честа, 10,7%), тахикардија (честа, 1,5%), зголемување на билирубин (вообичаено, 1,5%) и конјугиран зголемен билирубин (невообичаено, 0,7%) се пријавени почесто во споредба со возрасните. Во согласност со возрасната популација, менорагија е забележана кај 6,6% (честа појава) од адолесценти кај жените после менарха. Тромбоцитопенија, забележана во пост-маркетинг искуството кај возрасна популација, беше честа



(4,6%) во педијатриски клинички студии. Несаканите реакции на лекот кај педијатриски пациенти биле примарно од лесна до умерена тежина.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Кај возрасни биле забележани ретки случаи на предозирање до 1960 mg. Во случај на предозирање, пациентот треба внимателно да се набљудува за компликации од крварење или други несакани реакции (види дел „Справување со крварење“). Постојат ограничени податоци за деца. Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазма изложеност, се очекува со супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повеќе кај возрасни, сепак, нема податоци за супратерапевтски дози кај деца .

Специфичен агенс (андексенет алфа) кој го антагонизира фармакодинамичкиот ефект на ривароксабанот е достапен за возрасни, но не е утврден кај деца (погледнете во Збирен извештај за особините на лекот за андексанет алфа).

Употребата на активен јаглен за намалување на апсорпцијата на ривароксабан во случај на предозирање, може да се земе во предвид.

Справување со крварење

Доколку се појави крварење кај пациент кој прима ривароксабан, следната администрација треба да се одложи или терапијата да се прекине. Ривароксабан има полу-живот од приближно 5 до 13 часа кај возрасни. Полуживотот кај деца проценет со користење на пристап моделирање на популациската фармакокинетика (popPK) е пократок (види дел 5.2). Справувањето со крварењето треба да биде индивидуално, според тежината и локацијата на крварењето. Не потреба може да се употреби соодветна симптоматска терапија, како механичка компресија (пр. за тешка епистакса), хируршка хемостаза со процедури за контрола на крварењето, надоместување на течности и хемодинамиска поддршка, крвни производи (пакувани црвени клетки или свежа замрзната плазма, зависно од асоцираната анемија или коагулопатија) или тромбоцити.

Доколку крварењето не може да се контролира со погоре наведените мерки, треба да се земе во предвид администрација на специфичен прокоагулантен агенс, како концентрат на протромбински комплекс (PCC), концентрат на активиран протромбински комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Сепак, во моментот има многу мало клиничко искуство со употребата на овие медицински производи кај возрасни и деца кои примаат ривароксабан. Препораките се исто така базирани на ограничени не-клинички податоци. Треба да се земе во предвид повторно дозирање на рекомбинантен фактор VIIa, како и титрирање во зависност од подобрувањето на крварењето. Во зависност од локалната достапност, треба да се земе во предвид консултација со експерт за коагулација во случај на големи крварења (види дел 5.1).

Не се очекува протамин сулфат и витамин К да влијаат на антикоагулантната активност на ривароксабан. Има ограничено искуство со транексемична киселина и нема искуство со аминокaproична киселина и аprotинин кај возрасни кои примаат ривароксабан. Нема искуство за употреба на овие агенси кај деца кои примаат ривароксабан. Нема ниту научна причина за корист, ниту искуство со употребата на системски хемостатик дезмопресинкај индивидуи кои примаат

ривароксабан. Заради високото врзување на ривароксабан со плазма протеин, не се очекува тој да биде дијализиран.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

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

Механизам на дејство

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха со орална биорасположливост. Инхибицијата на фактор Ха ги прекинува внатрешниот и надворешниот пат во коагулационата каскада, вршејќи инхибиција и на формирањето на тромбин и на развојот на коагулуми. Ривароксабан не врши инхибиција на тромбин (активиран фактор II) и не влијае на тромбоцитите.

Фармакодинамско дејство

Забележана е дозно-зависна инхибиција на фактор Ха кај луѓе. Ривароксабан влијае на протромбинското време (PT) во зависност од дозата и е во блиска корелација со плазма концентрацијата (r value equals 0.98) кога неопластин се користи во есејот. Различни реагенси даваат различни резултати. Читањето на PT треба да се направи во секунди, заради тоа што INR (International Normalized Ratio) е калибриран и валидиран само за кумарини и не може да се користи за било кој друг антикоагулант.

За пациентите кои примаат ривароксабан за терапија на ДВТ и БЕ и превенција на повторување, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин), 2-4 часа по земање на таблетите (во време на максималниот ефект) за 15 mg ривароксабан двапати дневно е во опсег од 17 до 32 s, а за 20 mg ривароксабан еднаш дневно од 15 до 30 s. При максимални концентрации (8-16 h после земање на таблета) 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) за 15 mg двапати дневно, е во опсег од 14 до 24 s, а за 20 mg еднаш дневно (18-30 h после земање на таблета) од 13 до 20 s.

Кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација кои примаат ривароксабан за превенција од мозочен удар и системска емболија, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) 1-4 часа после земање на таблета (т.е за време на максималниот ефект) за 20 mg ривароксабан еднаш дневно било во опсег од 14 до 40 s, а за пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција лекувани со 15 mg ривароксабан еднаш дневно од 10 до 50 s. При максимални концентрации (16-36 h после земање на таблета) 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) кај пациентите лекувани со 20 mg еднаш дневно, било во опсег од 12 до 26 s, а кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција лекувани со 15 еднаш дневно од 12 до 26 s.

Во клиничка фармаколошка студија за укинување на ривароксабан биле оценети фармакодинамиката кај здрави возрасни испитаници ($n = 22$), ефектите на поединечни дози (50 IU/kg) на два различни вида на концентрати на протромбински комплекс, 3-фактор ПЦЦ (фактор II, IX и X) и 4-фактор ПЦЦ (фактор II, VII, IX и X). 3-фактор ПЦЦ ги намалил средните вредности на неопластин PT од приближно 1.0 секунда во рок од 30 минути, во споредба со намалување од околу 3,5 секунди забележани со 4-фактор ПЦЦ. Спротивно на тоа, 3-фактор ПЦЦ имал поголем и побрз севкупен ефект на враќање на промените во ендогената генерација на тромбин од 4-фактор ПЦЦ (види дел 4.9).

Активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и HepTest се исто така променливи во зависност од дозата; сепак тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. Нема потреба од мониторирање на параметрите на коагулација за време на лекувањето со ривароксабан во рутинската пракса. Сепак ако е клинички индицирано може да се



измерат нивоата на ривароксабан со калибрирани квантитативни анти-фактор Ха тестови (види дел 5.2).

Педијатриска популација

РТ (реагенс - неопластин), аРТТ и на анти-Ха есеј (со калибриран квантитативен тест) покажуваат тесна корелација со плазматските концентрации кај деца. Корелацијата помеѓу анти- Ха во плазматските концентрации е линеарна со лак близу 1. Може да се појават индивидуални разлики со поголеми или пониски вредности на анти- Ха во споредба со соодветните концентрации во плазмата. Нема потреба од рутинско следење на параметрите на коагулација за време на клиничкиот третман со ривароксабан. Меѓутоа, ако е клинички индицирано, концентрациите на ривароксабан може да се измерат со калибрирани квантитативни анти- Ха фактор тестови во mcg / L (види табела 13 во дел 5.2 за опсези на забележани концентрации на плазма на ривароксабан кај деца). Долната граница на квантификации мора да се земе предвид кога се користи анти- Ха тест за да се измерат плазматските концентрации на ривароксабан кај деца. Не е утврден праг за ефикасност или безбедносни настани.

Клиничка ефикасност и безбедност

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација

Клиничката програма на ривароксабан била дизајнирана да ја покаже ефикасноста на ривароксабан во превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација.

Во клучна двојно-слепа ROCKET AF студија, 14 264 пациенти биле ставени или на ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg еднаш дневно кај пациенти со креатинин клиренс 30 - 49 ml/мин) или на варфарин титрирани со INR цел од 2.5 (терапевтски опсег од 2.0 до 3.0). Средното време на терапија било 19 месеци и севкупното времетраење на терапијата до 41 месец.

34.9% од пациентите биле лекувани со ацетилсалицилна киселина и 11.4% биле лекувани со класа III антиаритмик, вклучувајќи амиодарон.

Ривароксабан бил не-инфериорен на варфарин, за достигнување на вкупната примарна крајна цел за ефикасност за мозочен удар и не-ЦНС системска емболија. Кај популацијата на терапија пер-протокол за време на лекувањето, се појавил мозочен удар и системска емболија кај 188 пациенти на ривароксабан (1.71% годишно) и 241 на варфарин (2.16% годишно) (HR 0.79; 95% CI, 0.66-0.96; $P < 0.001$ за не-инфериорност). Помеѓу сите рандомизирани пациенти анализирани според ИТТ, примарни настани се појавиле кај 269 на ривароксабан (2.12% годишно) и 306 на варфарин (2.42% годишно) (HR 0.88; 95% CI, 0.74-1.03; $P < 0.001$ за не-инфериорност; $P = 0.117$ за супериорност). Резултатите за секундарните крајни цели, како што се тестирани по хеарархиски редослед во ИТТ анализата, се дадени во табела 4.

Кај пациентите од групата со варфарин, INR вредностите биле во терапевтски опсег (2.0 до 3.0) во просек во 55% од времето (средно, 58%; интерквартален опсег, 43 до 71). Ефектот на ривароксабан не се разликувал помеѓу нивото TTR во центарот (Time in target INR Range од 2.0-3.0) во еднакво димензионираните квартали ($P = 0.74$ за интеракција). Во највисокиот квартал според центарот, стапката на ризик со ривароксабан наспроти варфарин била 0.74 (95% CI, 0.49-1.12). Стапките на инциденца за главната безбедносна цел на студијата (големи и не-големи клинички релевантни крварења) биле слични за двете терапевтски групи (види табела 5).

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

Студиска популација	ИТТ анализи на ефикасност кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација	
	Ривароксабан 20 mg	Варфарин титриран до

Терапија, дозирање	еднаш дневно (15 mg еднаш дневно кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција) Стапка на настани (100 пациент-години)	INR цел од 2.5 (терапевтски опсег 2.0 до 3.0) Стапка на настани (100 пациент-години)	Стапка на ризик (95% CI) p-вредност, 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, не-ЦНС системска емболија и васкуларна смрт	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84-1.05) 0.265
Мозочен удар, не-ЦНС системска емболија, васкуларна смрт и инфаркт на миокард	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83-1.03) 0.158
Мозочен удар	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76-1.07) 0.221
Не-ЦНС системска емболија	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42-1.32) 0.308
Инфаркт на миокард	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72-1.16) 0.464

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

Студиска популација	Пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација ^a		
Терапија, дозирање	Ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg еднаш дневно кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција) Стапка на настани (100 пациент-години)	Варфарин титриран до INR цел од 2.5 (терапевтски опсег 2.0 до 3.0) Стапка на настани (100 пациент-години)	Стапка на ризик (95% CI) p-вредност
Големи и не-големи 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 хеморагија*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47-0.93) 0.019
Пад на хемоглобин*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03-1.44) 0.019
Трансфузија на 2 или повеќе единици на	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01-1.55) 0.044

пакувани црвени крвни клетки или цела крв*			
Не-големи 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 сигнификантно

Покрај студијата од фаза III - ROCKET AF, била спроведена проспективна, единечна, не-интервенциска, отворена групна студија (XANTUS) чија главна цел била, тромбоемболиски настани и големи крварења. Во клиничка пракса биле вклучени 6704 пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација за превенција на мозочен удар и системска емболија на не-централниот нервен систем (ЦНС), системска емболија во клиничка пракса. Средниот вредност на CHADS₂ бил 1.9 и HAS-BLED бил 2.0 во XANTUS, во споредба со средните резултати CHADS₂ и HAS-BLED од 3.5 и 2.8 во ROCKET AF, соодветно. Големи крварења 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 не ЦНС системска емболија кај 0.8 на 100 пациент години.

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

Во пост-маркетиншка, не-интервенциска студија, кај повеќе од 162.000 пациенти од четири земји, ривароксабан беше преписан за превенција од мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација. Стапката на настани за исхемичен мозочен удар била 0.70 (95% CI 0.44 - 1.13) на 100 пациент-години. Крварењето што резултирало со хоспитализација се случи со стапки на настани на 100 пациент-години од 0.43 (95% CI 0.31 - 0.59) за интракранијално крварење, 1.04 (95% CI 0.65 - 1.66) за гастроинтестинално крварење, 0.95% CI 0.31 - 0.59 (урогенитално крварење и 0.40 (95% CI 0.25 - 0.65) за други крварења.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Била спроведена потенцијална, рандомизирана, отворена, мултицентрична, истражувачка студија со слепа евалуација на крајната точка (X-VERT) кај 1504 пациенти (орален антикоагулант наивен и пред-третман) со не-валвуларна атријална фибрилација закажани за кардиоверзија да се споредат ривароксабан со дозно-адаптирана ВКА (рандомизирани 2:1), за превенција на кардиоваскуларни настани. Биле употребени стратегии на кардиоверзија водена со TEE (1-5 дена од денот на пред-третман) или конвенционална кардиоверзија (најмалку три недели пред третманот). Примарна цел на ефикасност (сите мозочни удари, транзитoren исхемичен напад, не-ЦНС системска емболија, миокарден инфаркт и кардиоваскуларна смрт) се појавила кај 5 (0.5%) од пациентите во групата со ривароксабан (n = 978) и кај 5 (1.0%) пациенти во групата со ВКА (n = 492; RR 0.50; 95% CI 0.15-1.73; изменета ITT популација). Главната безбедносна цел (големи крварења) се појавила кај 6 (0.6%) и 4 (0.8%) пациенти во групата со ривароксабан (n = 978) и ВКА (n = 499), соодветно (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; безбедносна популација). Оваа истражувачка студија покажала споредлива ефикасност и безбедност помеѓу групите третирани со ривароксабан и ВКА, поставени со кардиоверзија.

Пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, кои се подложени на ЛАСИ со поставување на стент

Била спроведена рандомизирана, отворена, мултицентрична студија (PIONEER AF-PCI) кај 2124 пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, кои биле подложени на ПКИ со поставување на стент за примарно атеросклеротично заболување, за да се спореди безбедноста на два режими на ривароксабан и еден режим на ВКА. Пациентите биле случајно рандомизирани 1:1:1 за 12-месечна терапија. Пациентите со историја на мозочен удар или ТИА биле исклучени. Групата 1 примила ривароксабан 15 mg еднаш дневно (10 mg еднаш дневно кај пациенти со креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) плус P2Y12 инхибитор. Групата 2 примала ривароксабан 2.5 mg двапати на ден плус ДААТ (двојна анти-тромбоцитна терапија т.е. клопидогрел 75 mg [или алтернативно P2Y12 инхибитор] плус ниска доза ацетилсалицилна киселина [АСК]) во тек на 1,6 или 12 месеци проследено со 15 mg ривароксабан (или 10 mg за субјекти со креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) еднаш дневно плус ниска доза АСК. Групата 3 примила дозно-прилагодена ВКА плус ДААТ за 1,6 или 12 месеци проследена со дозно-прилагодена ВКА плус ниска доза АСК. Примарна цел за безбедност, клинички значајни крварења, се појавила кај 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) испитаници во групата 1, групата 2 и 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 цел (комбинација од кардиоваскуларни настани кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар) се појавила кај 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) испитаници во групата 1, групата 2 и групата 3, соодветно. Секој од режимите на ривароксабан покажал значително намалување на клинички значајните настани на крварење во споредба со ВКА режимот, кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација, кои биле подложени на ПКИ со поставување на стент. Примарната цел на PIONEER AF-PCI била да се процени безбедноста. Податоците за ефикасноста (вклучувајќи тромбоемболични настани) кај оваа популација се ограничени.

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

Клиничката програма на ривароксабан била дизајнирана да демонстрира ефикасност на ривароксабан во иницијална и континуирана терапија на акутна ДВТ и БЕ и превенција на повторување.

Преку 12 800 пациенти биле испитувани во четири рандомизирани контролирани клинички студии од фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и дополнително била спроведена предефинирана обедината анализа на студиите Einstein DVT и Einstein PE. Свкупното комбинирано тераписко времетраење во сите студии било до 21 месец.

Во Einstein DVT студијата биле испитувани 3 449 пациенти со акутна ДВТ за терапија на ДВТ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ (пациентите кои имале симптоматска БЕ биле исклучени од студијата). Времетраењето на терапијата било 3, 6 или 12 месеци, зависно од клиничката проценка на истражувачот.

За иницијална 3 неделна терапија на акутна ДВТ бил даван 15 mg ривароксабан двапати дневно. Потоа следувал 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

Во Einstein PE, 4 832 пациенти со акутен БЕ биле испитувани за терапија на БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ. Времетраењето на терапијата било 3, 6 или 12 месеци, зависно од клиничката проценка на истражувачот.

За иницијална терапија на акутен БЕ бил даван 15 mg ривароксабан двапати дневно во тек на 3 недели. Потоа следувал 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

Во двете студии Einstein DVT и Einstein PE, режимот на терапија на компараторот се состоел од еноксапарин даден најмалку 5 денови во комбинација со витамин К антагонист додека PT/INR бил во терапевтски опсег (≥ 2.0). Терапијата била продолжена со витамин К антагонист дозно-адаптиран за одржување на вредностите на PT/INR во терапевтски опсег од 2.0 до 3.0.

Во студијата Einstein Extension биле испитувани 1 197 пациенти со ДВТ или БЕ за превенција на рекурентна ДВТ и БЕ. Времетраењето на терапија била за дополнителни 6 или 12 месеци кај пациенти кои што ја завршиле терапијата по 6 до 12 месеци за венска тромбемболија, зависно од клиничката проценка на истражувачот. Ривароксабан 20 mg еднаш дневно бил споредуван со плацебо.

Einstein DVT, PE и Extension употребувале исти пред-дефинирани примарни и секундарни цели за ефикасност. Примарната цел за ефикасност била симптоматска рекурентна ВТЕ дефинирана како збир на рекурентна ДВТ, или фатална или не-фатална БЕ. Секундарната цел на ефикасност била дефинирана како збир на рекурентна ДВТ, не-фатална БЕ и севкупен морталитет.

Во Einstein Choice 3396 пациенти со потврдена симптоматска ДВТ и/или БЕ кои ја комплетираше 6-12 месечната антикоагулантна терапија биле испитувани за превенција на фатална БЕ или не-фатална симптоматска рекурентна ДВТ или БЕ. Пациентите со индикација за продолжена тераписки-дозирана антикоагулација биле отстранети од студијата. Времетраењето на терапијата била до 12 месеци, зависно од индивидуалниот датум на рандомизација (средно: 351 ден). Било споредувано Ксарелто 20 mg еднаш дневно и Ксарелто 10 mg еднаш дневно со 100 mg ацетилсалицилна киселина еднаш дневно.

Примарната цел за ефикасност била симптоматска рекурентна ВТЕ дефинирана како збир на рекурентна ДВТ, или фатална или не-фатална БЕ.

Во Einstein DVT студијата (види табела 6) било демонстрирано дека ривароксабан е не-инфериорен на еноксапарин/ВКА за примарна цел на ефикасност ($p < 0.0001$ (тест за не-инфериорност); стапка на ризик: 0.680 (0.443-1.042), $p=0.076$ (тест за супериорност). Преспесицираниот вкупен клинички бенефит (примарен цел на ефикасност плус големи крварења) бил пријавен со стапка на ризик од 0.67 (95% CI: 0.47 - 0.95), номинална p вредност $p=0.027$ во корист на ривароксабан. INR вредностите биле во терапевтски опсег во просек од 60.3% од времето за средно времетраење на терапијата од 189 денови и 55.4%, 60.1% и 62.8% од времето за 3-, 6- и 12-месечното планирано времетраење на тераписките групи, соодветно. Во еноксапарин/ВКА групата, немало јасна релација помеѓу средното ниво на TTR во центарот (Time in target INR Range 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 примарна безбедносна цел на студијата (големи или клинички значајни не-големи крварења) како и секундарна безбедносна цел на студијата (големи крварења) биле слични за двете терапевтски групи.

Табела 6: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III на Einstein DVT

Студиска популација	3,449 пациенти со симптоматска акутна длабока венска тромбоза	Еноксапарин/ВКА ^а
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^а 3, 6 или 12 месеци N=1 731	Еноксапарин/ВКА ^а 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 кад БЕ не може да се исклучи	4 (0.2%)	6 (0.3%)
Големи или клинички значајни не-големи крварења	139 (8.1%)	138 (8.1%)
Големи крварења	14 (0.8%)	20 (1.2%)

а) Ривароксабан 15 mg двапати дневно во тек на 3 недели, следено со 20 mg еднаш дневно

б) Еноксапарин најмалку 5 денови, се совпаѓа и е следено со ВКА

* $p < 0.0001$ (не-инфериорност на преспецифицирана стапка на ризик од 2.0); стапка на ризик: 0.680 (0.443 - 1.042), $p=0.076$ (супериорност)

Во студијата Einstein БЕ (види табела 7) било покажано дека ривароксабан е не-инфериорен во однос на еноксапарин/ ВКА за примарна цел на ефикасност ($p= 0.0026$ (тест за не-инфериорност); стапка на ризик: 1.123 (0.749 - 1.684)). Преспецифицираниот вкупен клинички бенефит (примарна цел на ефикасност плус големи крварења) бил пријавен со стапка на ризик од 0.849 ((95% CI: 0.633-1.139), номинална p вредност $p=0.275$). INR вредностите биле во рамките на терапевтскиот опсег во просек од 63% од времето за средно времетраење на терапијата од 215 дена, а 57%, 62% и 65% од времето за 3-, 6- и 12-месечното планирано времетраење на тераписките групи, соодветно. Во групата еноксапарин/ ВКА, немало јасна релација помеѓу средното ниво на TTR во центарот (Time in target INR Range од 2.0 - 3.0) во еднакво димензионираните терциери и инциденцата на рекурентна ВТЕ ($p=0.082$ за интеракција). Во најголемиот терциер според центарот, стапката на ризик со ривароксабан наспроти варфарин била 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

Стапките на инциденца за примарната безбедносна цел (големи или клинички значајни не-големи крварења) била малку пониска во терапевтската група со ривароксабан (10.3% (249/2412)) отколку во терапевтската група со еноксапарин/ВКА (11.4% (274/2405)). Инциденцата на секундарна безбедносна цел (големи крварења) била пониска во групата со ривароксабан (1.1% (26/2412)) отколку во групата со еноксапарин/ВКА (2.2% (52/2405)), со стапка на ризик од 0.493 (95 % CI: 0.308 - 0.789).

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

Студиска популација	4 832 пациенти со акутна симптоматска БЕ	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеци N=2 419	Еноксапарин/ ВКА ^{б)} 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 кад БЕ не може да се исклучи	11 (0.5%)	11 (0.5%)
Големи или клинички значајни не-големи крварења	249 (10.3%)	274 (11.4%)
Големи крварења	26 (1.1%)	52 (2.2%)

а) Ривароксабан 15 mg двапати дневно во тек на 3 недели, следено со 20 mg еднаш дневно

б) Еноксапарин најмалку 5 денови, се совпаѓа и е следено со ВКА

* $p < 0.0026$ (не-инфериорност на преспецифицирана стапка на ризик од 2.0); стапка на ризик: 1.123 (0.749 - 1.684)

Била изведена преспецифицирана обединета анализа од резултатите на студиите Einstein DVT и PE (види табела 8).

Табела 8: Резултати на ефикасност и безбедност од обединета анализа од фаза III на Einstein DVT и Einstein PE

Студиска популација	8 281 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 кад БЕ не може да се исклучи	15 (0.4%)	13 (0.3%)
Големи или клинички значајни не-големи крварења	388 (9.4%)	412 (10.0%)
Големи крварења	40 (1.0%)	72 (1.7%)

а) Ривароксабан 15 mg двапати дневно во тек на 3 недели, следено со 20 mg еднаш дневно

б) Еноксапарин најмалку 5 денови, се совпаѓа и е следено со ВКА

* $p < 0.0001$ (не-инфериорност на преспецифично стапка на ризик од 1.75); стапка на ризик: 0.886 (0.661 - 1.186)

Бил пријавен преспецифициран вкупен клинички бенефит (примарни резултати на ефикасност плус големи крварења) од обединетата анализа со стапка на ризик од 0.771 ((95 % CI: 0.614 - 0.967), номинална p вредност $p=0.0244$).

Во Einstein Extension студијата (види табела 9) ривароксабан бил супериорен на плацебо за примарните и секундарните резултати на ефикасност. За примарната безбедносна цел на студијата (големи крварења) имало не-сигнификантна нумерички повисока стапка на инциденца за пациентите со 20 mg ривароксабан еднаш дневно во споредба со плацебо. Секундарна безбедносна цел на студијата (големи или клинички значајни не-големи крварења) покажале повисоки стапки за пациентите лекувани со 20 mg ривароксабан 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 ^{a)} 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 каде БЕ не може да се отфрли	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Големи крварења	4 (0.7%)	0 (0.0%)
Клинички значајни не-големи крварења	32 (5.4%)	7 (1.2%)

а) Ривароксабан 20 mg еднаш дневно

* $p < 0.0001$ (супериорност), стапка на ризик: 0.185 (0.087 - 0.393)

Во Einstein Choice студијата (види табела 10) двата ривароксабан 20 mg и 10 mg биле супериорни во однос на 100 mg ацетилсалицилна киселина за примарна цел за ефикасност. Главната цел за безбедност (големи крварења) била слична за пациентите третирани со ривароксабан 20 mg и 10 mg еднаш дневно во споредба со 100 mg ацетилсалицилна киселина.

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

Студиска популација	3 396 пациенти со продолжена превенција на рекурентна венска тромбемболија		
Дозирање на терапија	Ривароксабан 20 mg еднаш дневно од N=1107	Ривароксабан 10 mg еднаш дневно од N=1127	АСК 100 mg еднаш дневно од N=1131
Средно времетраење на терапија [интерквартален опсег]	349 [189-362] дена	353 [190-362] дена	350 [186-362] дена
Симптоматска рекурентна ВТЕ	17 (1.5%)*	13 (1.2%)	50 (4.4%)
Симптоматска рекурентна БЕ	6 (0.355%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
Симптоматска рекурентна ДВТ	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
Фатална БЕ/смрт каде БЕ не може да се отфрли	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Големи крварења	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Клинички значајни не- големи крварења	30 (2.7%)	22 (2.0%)	20 (1.8%)
Симптоматска рекурентна ВТЕ или големи крварења (нето клиничка корист)	23 (2.1%)+	17 (1.5%)++	53 (4.7%)

* $p < 0.001$ (супериорност) ривароксабан 20 mg од vs АСК 100 mg од; HR=0.34 (0.20 - 0.59)

** $p < 0.001$ (супериорност) ривароксабан 10 mg од vs АСК 100 mg од; HR=0.34 (0.14 - 0.47)

+ Ривароксабан 20 mg од vs АСК 100 mg; HR=0.34 (0.20 - 0.59), $p=0.0009$ (номинален)

++ Ривароксабан 10 mg од vs АСК 100 mg; HR=0.34 (0.20 - 0.59), $p=0.0007$ (номинален)

Во прилог на фаза III од програмата EINSTEIN, била спроведена проспективна, не-интервенциска, отворена групна студија (XALIA) со главна целна одлука, вклучувајќи и потврдливи ВТЕ, големи крварења и смрт. Во клиничката пракса биле вклучени 5142 пациенти со акутна ДВТ за да се испита долгорочната безбедност на ривароксабан во споредба со стандардната антикоагулантна

терапија. Стапката на големи крварења, повторливи ВТЕ и сите причини за смртност за ривароксабан биле 0,7%, 1,4% и 0,5%, соодветно. Постоеле разлики во основните карактеристики на пациентите, вклучувајќи возраст, рак и оштетување на бубрезите. Била искористена претходно одредена анализа за одредување на намерата за прилагодување кон основните измерени разлики, но остатокот и покрај изненадувањето може да влијае на резултатите. Коефициентот на приспособлива опасност, споредено за ривароксабан и стандардната терапија за големи крварења, повторливи ВТЕ и сите причини за морталитет бил 0,77 (95% CI 0,40 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 1,07), соодветно.

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

Во пост-маркетиншка, не-интервенциска студија, кај повеќе од 40.000 пациенти без историја на рак од четири земји, ривароксабан бил препишан за третман или превенција на ДВТ и ПЕ. Стапките на настани на 100 пациенти-години за симптоматски/клинички јасни ВТЕ/тромбоемболични настани што доведоа до хоспитализација се движеа од 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) во Велика Британија до 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) за Германија. Крварења кои довеле до хоспитализација се појавиле со стапки на настани на 100 пациенти-години од 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) за интракранијално крварење, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) за гастроинтестинално крварење, 0,9% CI 0,23 - 0,44 (0,9% CI 0,23 - 0,44) урогенитално крварење и 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) за други крварења.

Педијатриска популација

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

Вкупно 727 деца со потврден акутен ВТЕ, од кои 528 примиле ривароксабан, биле изучувани во 6 отворени, повеќецентрични педијатриски студии. Дозирањето прилагодено на телесната тежина кај пациенти помали од 18 години резултираше со изложеност на ривароксабан слична на онаа забележана кај возрасни пациенти со ДВТ третирани со ривароксабан 20 mg еднаш дневно, како што е потврдено во студијата во фаза III (види дел 5.2).

Студијата за EINSTEIN Junior е студија од фаза III која е рандомизирана, активна контролирана, отворена мултицентрична клиничка студија кај 500 педијатриски пациенти (на возраст <18 години) со потврден акутен ВТЕ. Имало 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 <2 години.

ВТЕ индексот беше класифициран како ВТЕ поврзан со централниот венски катетер (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пациенти во групата ривароксабан, 37/165 пациенти во споредбената група), тромбоза на церебрална вена и синус (ЦВСТ; 74/335 пациенти во групата со ривароксабан, 43/165 пациенти во споредбената група) и сите други вклучувајќи ДВТ и ПЕ (не ЦВК ВТЕ; 171/335 пациенти во групата со ривароксабан, 85/165 пациенти кај споредбената група). Најчеста презентација на на тромбоза кај деца на возраст од 12 до <18 години беше не ЦВК ВТЕ во 21 (9,4%), кај деца на возраст од 6 до <12 години и на возраст од 2 до <6 години беше ЦВСТ во 48 (47,5%) и 55 (50,7%), соодветно; а кај деца на возраст од <2 години беше ЦВК-ВТЕ кај 37 (68,5%). Немаше деца <6 месеци со ЦВСТ во групата со ривароксабан. 22 од пациентите со ЦВСТ имаа инфекција на ЦНС (13 пациенти во групата ривароксабан и 9 пациенти во споредбена група).

ВТЕ бил предизвикан од перзистентни, минливи, или и двете перзистентни и минливи ризик фактори во 438 (87,6%) деца.

Пациентите добиле почетен третман со терапевтски дози на НФХ, НМХ или фондапаринукс најмалку 5 дена и биле рандомизирани 2: 1 за да примаат или ривароксабан прилагоден според телесната тежина или компаратор (хепарини, ВКА) за период на главна студија за третман од 3

месеци (1 месец за деца <2 години со ЦВЦ-БТЕ). На крајот на периодот на лекување на главната студија, дијагностичкиот имиџинг техники кои биле направени на почетокот, се повторени доколку било клинички изводливо. Студискиот третман можел да се запре во овој момент или, според дискреција на истражувачот, да продолжи до 12 месеци (за деца <2 години со ЦВК ВТЕ до 3 месеци) вкупно.

Примарниот резултат на ефикасност беше симптоматско повторување на ВТЕ. Примарниот резултат на безбедноста беше севкупно големо крварење и клинички релевантно не-големо крварење (КРНГК). Сите резултати од ефикасноста и безбедноста беа оценети од независен комитет кој не ја познавал распределбата на пациенти според примената терапија. Резултатите за ефикасноста и безбедноста се прикажани во табелите 11 и 12 подолу.

Повторувачки ВТЕ се појавија во групата со ривароксабан кај 4 од 335 пациенти и во споредбената група кај 5 од 165 пациенти. Големо крварење и КРНГК севкупно е пријавено кај 10 од 329 пациенти (3%) третиран со ривароксабан и кај 3 од 162 пациенти (1,9%) третиран во споредбената група. Нето клиничкиот бенефит (симптоматски повторувачки ВТЕ плус големи настани на крварење) е пријавено во групата со ривароксабан кај 4 од 335 пациенти и во споредбената група кај 7 од 165 пациенти. Нормализација на оптоварувањето на тромбот при повторното снимање се случи кај 128 од 335 пациенти со третман со ривароксабан и кај 43 од 165 пациенти во споредбената група. Овие наоди беа генерално слични меѓу возрастните групи. Имаше 119 (36,2%) деца со било какво крварење во групата со ривароксабан и 45 (27,8%) деца во споредбената група.

Табела 11: Резултати од ефикасноста на крајот на главниот период на третманот

Настан	Ривароксабан N=335*	Компетитор N=165*
Рекурентна ВТЕ (примарен цел на ефикасност)	4 (1.2%, 95% CI 0.4% – 3.0%)	5 (3.0%, 95% CI 1.2% - 6.6%)
Композит: Симптоматска рекурентна ВТЕ + асимптоматско влошување на повторното снимање	5 (1.5%, 95% CI 0.6% – 3.4%)	6 (3.6%, 95% CI 1.6% – 7.6%)
Композит: Симптоматска рекурентна ВТЕ + асимптоматско влошување + нема промена на повторното снимање	21 (6.3%, 95% CI 4.0% – 9.2%)	19 (11.5%, 95% CI 7.3% – 17.4%)
Нормализација на повторното снимање	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Композит: Симптоматска рекурентна ВТЕ + големо крварење (нето клинички бенефит)	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%)

* ФАС = сет за комплетно анализирање, сите деца кои беа рандомизирани

Табела 12: Резултати од безбедноста на крајот на главниот период на третман

	Рибароксабан N=329*	Компетитор N=162*
Композит: Големо крварење + КНРГК (примарна цел за 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%)
Секое крварење кое се појавува во тек на третман	119 (36.2%)	45 (27.8%)

* САФ = сет за безбедносно анализирање, сите деца кои беа рандомизирани и добија најмалку 1 доза на лек за студирање.

Профилот на ефикасноста и безбедносниот на ривароксабан во голема мерка беа слични меѓу педијатриската популација со ВТЕ и возрасната популација со ДВТ / ПЕ, сепак, процентот на испитаници со било какво крварење беше поголем кај педијатриската популација со ВТЕ во споредба со возрасната популација со ДВТ / ПЕ.

Пациенти со висок ризик и тројно позитивен антифосфолипиден синдром

Во Истражувач спонзорирана студија – рандомизирана отворена мултицентрична студија со заслепена оценка до крајната цел на студијата, rivaroxaban беше споредуван со warfarin кај пациенти со историја на тромбоза, дијагноза на APS и висок ризик за тромботични настани (позитивни на сите 3 антифосфолипидни тестови: лупус антикоагулант, антикардиолипин антитела и анти – бета 2 гликопротеин I антитела). Студијата е предвремено прекината по вклучување на 120 пациенти заради повеќе тромботични настани меѓу пациентите во групата со rivaroxaban. Седното време на следење било 569 денови. 59 пациенти биле рандомизирани на rivaroxaban 20 mg (15 mg за пациентите со creatinine clearance <50 mL/min) и 61 на warfarin (INR 2.0-3.0). Тромбоемболиски настани се јавиле кај 12% од пациентите рандомизирани на rivaroxaban (4 исхемични мозочни удари и 3 миокардни инфаркти). Не биле забележани тромбоемболиски настани кај пациентите рандомизирани на warfarin. Големи крварења настанале кај 4 пациенти (7%) во групата на rivaroxaban и 2 пациенти (3%) во групата на warfarin.

Педијатриска популација

Европската Медицинска Агенција се откажа од обврската да ги поднесе резултатите од студиите со Ксарелто во сите подгрупи на педијатриска популација во превенција на венски тромбоемболиски настани (информација за педијатриска употреба види во делот 4.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Следните информации се засноваат на податоците добиени од возрасни

Ривароксабан се апсорбира брзо со максимална концентрација (C_{max}) 2-4 часа по земање на таблетата.

Оралната апсорпција на ривароксабан е речиси целосна и оралната биодисположивост е висока (80%-100%) во доза од 2,5 mg и 10 mg, без разлика дали се зема на гладно или со храна. Земањето на храна не влијае на ривароксабан AUC или C_{max} во доза од 2,5 mg и 10 mg.



Поради намалениот волумен на апсорпција, била детерминирана 66 % орална биорасположливост за таблети од 20 mg ако лекот се зема на гладно. Кога ривароксабан таблетите од 20 mg се земаат заедно со храна, биле забележани зголемувања на средната AUC од 39% во споредба кога таблетите се земаат на гладно, означувајќи речиси целосна апсорпција и висока орална биорасположливост. Ривароксабан 15 mg и 20 mg треба да се земат со храна (види дел 4.2).

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

Фармакокинетиката на ривароксабан е умерено варијабилна со интер-индивидуална разлика (CV%) која се движи од 30-40%.

Апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на неговото ослободување во гастроинтестиналниот тракт. Било пријавено намалување на AUC и C_{max} од 29 % и 56 % во однос на таблета, кога ривароксабан гранулат бил ослободен во проксималното тенко црево. Изложеноста дополнително се намалува кога ривароксабан бил ослободен во дисталното тенко црево или нагорното дебело црево. Затоа, администрацијата на ривароксабан дистално од желудникот треба да се избегнува, бидејќи тоа може да резултира со намалена апсорпција и изложеност поврзана со ривароксабан. Биорасположливоста (AUC и C_{max}) е споредлива за 20 mg ривароксабан администриран орално како смачкана таблета измешана во јаболково пире или суспендирана во вода и администрирана преку гастрична цевка проследена со течна храна, во споредба со цела таблета. Со оглед на предвидливиот, дозно-пропорционален фармакокинетски профил на ривароксабан, резултатите за биорасположливост од оваа студија се веројатно применливи за пониски дози на ривароксабан.

Педијатриска популација

Децата примале таблета ривароксабан или орална суспензија за време или блиску по хранењето или внесувањето храна и со вообичаена количина на течност за да обезбедат сигурно дозирање кај деца. Како и кај возрасните, ривароксабан лесно се апсорбира по орална администрација, како таблети или гранули за орална суспензија кај деца. Не е забележана разлика во стапката на апсорпција, ниту во степенот на апсорпција помеѓу таблетата и гранулите за орална суспензија. Нема податоци за ФК по интравенска администрација кај деца, така што апсолутната биорасположливост на ривароксабан кај децата е непозната. Откриено е намалување на релативната биорасположливост со зголемување на дозите (во mg / kg телесна тежина), што укажува на ограничувања на апсорпцијата за поголеми дози, дури и кога се земаат заедно со храна. Таблетите ривароксабан од 15 mg треба да се земаат заедно со храна (видете дел 4.2).

Дистрибуција

Врзувањето за плазма протеините кај луѓе е високо, приближно 92-95%, во најголем дел за серумскиот албумин. Волуменот на дистрибуција е умерен со V_{ss} од околу 50 литри.

Педијатриска популација

Нема податоци за врзување на ривароксабан во плазматските протеини, специфични за децата. Нема податоци за ФК по интравенска администрација на ривароксабан кај деца. В_{ss} проценето преку моделирање на ФК кај деца (опсег на возраст од 0 до <18 години) во орална администрација на ривароксабан, зависи и од телесната тежина и може да се опише со аллометриска функција, со просек од 113 L за субјект со телесна тежина од 82,8 kg.

Биотрансформација и елиминација



Кај возрасни од администрираната доза на ривароксабан, речиси 2/3 се подложни на метаболна деградација од кои едната половина се излачува преку бубрезите, а другата половина преку фецесот. Последната 1/3 од администрираната доза директно се излачува преку бубрезите како непроменета активна супстанција во урината, главно преку активна бубрежна секреција.

Ривароксабан се метаболизира преку CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независни механизми. Оксидативната деградација на морфолинонската половина и хидролизата на амидните врски се главни места на биотрансформацијата. Врз основа на ин-витро истражувањата ривароксабан е супстрат на транспортните протеини P-gp (P-glycoprotein) и Bcrp (breast cancer resistance protein).

Непроменетиот ривароксабан е најважната компонента во хуманата плазма, без присуство на големи или активни метаболити. Со системски клиренс од околу 10 l/час, ривароксабан може да се класифицира како супстанција со мал клиренс. По интравенска администрација на доза од 1 mg полу-животот на елиминација е 4.5 часа. По орална администрација елиминацијата станува лимитирана од стапката на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата се појавува со терминални полуживоти од 5 до 9 часа кај млади индивидуи и со терминални полуживоти од 11 до 13 часа кај постари.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за метаболизмот специфичен кај децата. Нема податоци за ФК по интравенска администрација на ривароксабан кај деца. CL проценет преку популациско моделирање ФК кај деца (опсег на возраст од 0 до <18 години) по орална администрација на ривароксабан зависи и од телесната тежина и може да се опише со алометриска функција, со просек од 8 L / h за субјект со телесна тежина од 82,8 kg. Геометриските просечни вредности за полуживотот на диспозиција ($t_{1/2}$) проценети преку популациско моделирање на ФК се намалуваат со опаѓање на возраста и се движат од 4,2 часа кај адолесценти до приближно 3 часа кај деца на возраст од 2-12 години па се до 1,9 и 1,6 часа кај деца на возраст 0,5- <2 години и помалку од 0,5 години, соодветно.

Посебни групи

Пол

Кај возрасни не постојат клинички релевантни разлики во фармакокинетиката и фармакодинамиката помеѓу мажи и жени. Истражувачката анализа не открива релевантни разлики во изложеноста на ривароксабан помеѓу машки и женски деца.

Постари пациенти

Постарите пациенти покажуваат повисоки плазма концентрации во однос на помладите пациенти, со средни вредности на AUC за приближно 1.5 пат повисоки, како резултат на намален (очигледен) вкупен и ренален клиренс. Не е потребно прилагодување на дозата.

Различни категории на телесна тежина

Кај возрасни екстремности во телесната тежина (<50 kg или >120 kg) имаат мало влијание на плазма концентрацијата на ривароксабан (помалку од 25%). Не е потребно прилагодување на дозата. Кај децата, ривароксабан се дозира брз основа на телесната тежина. Истражувачката анализа не открива релевантно влијание на ниската телесна тежина или високата телесна тежина врз изложеноста на ривароксабан кај деца.

Интер-етнички разлики

Кај возрасни не се забележани значајни клинички интер-етнички разлики помеѓу белата, афричко-американската, шпанската, јапонската или кинеската популација, во однос на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан. Истражувачката анализа не открива релевантни



меѓуетнички разлики во изложеноста на ривароксабан кај јапонски, кинески или азиски деца надвор од Јапонија и кина во споредба со соодветна вкупна педијатриска популација.

Хепатални нарушувања

Кај возрасни пациенти со цироза со умерено хепатално нарушување (класифицирано како Child Pugh A) покажуваат само мали промени во фармакокинетиката на ривароксабан (покачување за 1.2 пати на AUC на ривароксабан во просек), речиси споредливо до нивната здрава контролна група. Кај пациенти со цироза со умерено хепатално нарушување (класифицирано како Child Pugh B) AUC на ривароксабан била значајно повисока за 2.3 пати во однос на здравите доброволци. Неврзаната AUC била зголемена за 2.6 пати. Кај овие пациенти исто така е забележана намалена бубрежна елиминација на ривароксабан, слична на пациентите со умерено бубрежно нарушување. Не постојат податоци за пациенти со потешки хепатални нарушувања.

Инхибицијата на активноста на фактор Ха била зголемена за 2,6 пати кај пациенти со умерено хепатално нарушување во споредба со здрави доброволци; пролонгацијата на PT е слично зголемена за фактор 2.1. Пациенти со умерено хепатално нарушување биле поосетливи на ривароксабан, доведувајќи до ФК/ФД поврзаност меѓу концентрацијата и PT.

Ривароксабан е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички значаен ризик за крварење, вклучувајќи циротични пациенти со Child Pugh B и C (види дел 4.3).

Нема достапни клинички податоци кај деца со оштетување на прниот дроб.

Бубрежни нарушувања

Кај возрасни забележана е зголемена изложеност на ривароксабан која корелира со намалена бубрежна функција, оценета преку одредување на креатининскиот клиренс. Кај луѓе со лесно (креатинин клиренс 50-80 ml/мин), умерено (креатинин клиренс 30-49 ml/мин), и тешко (креатинин клиренс 15-29 ml/мин) бубрежно нарушување, плазма концентрацијата на ривароксабан (AUC) била зголемена за 1.4, 1.5, 1.6 пати соодветно. Забележано е и последователно поизразено зголемување на фармакодинамскиот ефект. Кај луѓе со лесно, умерено и тешко бубрежно нарушување севкупната инхибиција на активноста на фактор Ха е зголемена за фактор 1.5, 1.9 и 2.0 соодветно во споредба со здрави доброволци; пролонгацијата на PT е слично зголемена за фактор 1.3, 2.2, и 2.4 соодветно. Нема податоци за пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/мин.

Бидејќи ривароксабан во најголем дел се врзува за плазма протеините не се очекува да се дијализира.

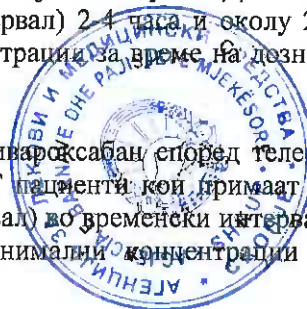
Не се препорачува употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/мин. Ривароксабан се употребува со внимание кај пациенти кои имаат креатинин клиренс 15-29 ml/мин (види дел 4.4).

Нема достапни клинички податоци кај деца од 1 година или постари со умерено или тешко бубрежно оштетување (стапка на гломеруларна филтрација <50 mL / min / 1.73 m²)

Фармакокинетски податоци кај пациенти

Кај пациенти кои примаат ривароксабан 20 mg за терапија на акутна ДВТ еднаш дневно геометриската средна концентрација (90% предвиден интервал) 2-4 часа и околу 24 часа после дозата (грубо прикажани максимални и минимални концентрации за време на дозниот интервал) била 215 (22-535) и 32 (6-239) µg/L, соодветно.

Кај педијатриски пациенти со акутна ВТЕ кои примаат ривароксабан според телесната тежина, доведува до изложеност слична на онаа кај возрасни ДВТ пациенти кои примаат 20 mg еднаш дневно, геометриските просечни концентрации (90% интервал) во временски интервали на земање примероци, приближно претставуваат максимални и минимални концентрации за време на интервалот на дозата и се прикажани во Табела 13.



Табела 13: Статистика (геометриска средина (90% интервал)) на концентрациите на стабилна состојба на ривароксабан во плазмата (mcg / L) со режим на дозирање и возраст

Временски интервали								
е.д	N	12 - < 18 години	N	6 - < 12 години				
2.5-4h после	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24h после	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
д.д	N	6 - < 12 години	N	2 -< 6 years	N	0.5 - < 2 години		
2.5-4h после	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	н.е.п		
10-16h после	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (н.е.п.- н.е.п.)		
т.д	N	2 - < 6 години	N	< 2 години	N	0.5 - < 2 години	N	< 0.5 години
0.5-3h после	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8h после	5	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

е.д – еднаш дневно, д.д – двапати дневно, т.д – трипати дневно, н.е.п – не е пресметано

Вредностите под долната граница на квантификација (LLOQ) беа заменети со 1/2 LLOQ за пресметка на статистиката (LLOQ = 0,5 mcg / L).

Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност

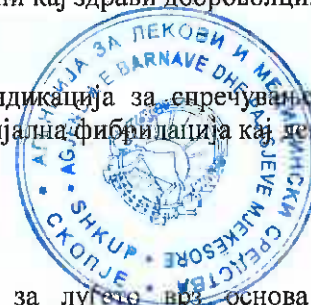
Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност (ФК/ФД) помеѓу плазматските концентрации на ривароксабан и други ФД цели (инхибиција на фактор Ха, РТ, аРТТ, HepTest) е евалуирана по администрација во широк опсег на дози (5-30 mg двапати дневно). Поврзаноста на концентрацијата на ривароксабан со активноста на фактор Ха е најдобро опишана во модел на $E_{\max}$. За РТ, линеарниот прекинувачки модел подобро ги објаснува податоците. Во зависнот од реагенсите кои се користат за РТ, кривата може значајно да се разликува. Кога се користел Неопластин РТ, базичното РТ е околу 13 s и кривата била околу 3 до 4 s/(100 µg/l). Резултатите од анализата на ФК/ФД од фаза II се конзистентни со податоците утврдени кај здрави доброволци.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не е утврдена во индикација за спречување на мозочен удар и ситемска емболија кај пациенти со не валвуларна атријална фибрилација кај деца и адолесценти над 18 години.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци покажуваат дека не постои опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедна фармакологија, токсичност при еднократно дозирање, фототоксичност, генотоксичност, карциноген потенцијал и јувенилна токсичност.



Ефектите забележани во студии со дозно-повторува токсичност се должат главно на потенцираното фармакодинамско дејство на ривароксабан. Кај стаорци, забележани се зголемени вредности на IgG и IgA во плазмата во клинички значајни нивоа на изложеност.

Кај стаорци, не се забележани ефекти врз машката и женската фертилност. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност поврзана со фармаколошкиот механизам на дејство на ривароксабан (пр. хеморагични компликации). При клинички значајни плазма концентрации забележана е ембрио-фетална токсичност (пост-имплантациски губиток, задоцнета/напредната осификација, мултипли светли хепатични дамки) и зголемена инциденца на вообичаени малформации и плацентарни промени. Во пре и пост-натални студии кај стаорци забележана е намалена отпорност на подмладокот во дози токсични за женките.

Ривароксабан бил тестиран кај малолетни стаорци, третманот траел 3 месеци каде почнувајќи од постнаталниот ден 4, покажување зголемување на перинсуларната хеморагија која не е поврзана со дозата. Не постојат докази за специфичната токсичност на целните органи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Јадро на таблета:

Микрокристална целулоза

Натриум кроскармелоза

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (2910)

Натриум лаурилсулфат

Магнезиум стеарат

Филм-обвивка:

Макрогол (3350)

Хипермелоза (2910)

Титаниум диоксид (E 171)

Железен оксид црвен (E 172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

Скршени таблети

Скршените таблети ривароксабан се стабилни во вода и во пире од таблета до 4 часа.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PP/Алуминиумска блистер фолија во картонски пакувања со 28 филм-обложени таблети.



6.6 Инструкции за употреба и други инструкции

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните прописи.

Кршење на таблети

Таблетите ривароксабан може да се скршат и растворот во 50 ml вода и да се администрираат преку назогастрична цевка или цевка за гастрично хранење, откако ќе се потврди поставувањето на цевката во желудникот. После тоа, цевката треба да се измие со вода. Бидејќи апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на ослободување на активната супстанција, треба да се избегнува администрација на ривароксабан дистално во желудникот, бидејќи тоа може да резултира со намалена апсорпција, а со тоа и намалување на изложеноста на активната супстанција. По администрација на таблети од 15 mg и 20 mg, дозата треба веднаш да биде проследена со ентерално хранење.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул.Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-6616/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

20.03.2017

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

03.2023

