

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Xarelto/ Ксарелто 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg ривароксабан.

Експципиенс со познат ефект.

Секоја филм-обложена таблета содржи 26,51 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Светло црвени округли биконвексни таблети (6 mm дијаметар, 9 mm радиус на кривина), обележани од едната страна со Bayer-овиот крст и "10" и триаголник на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Ксарелто е индициран за превенција на венска тромбемболија (ВТЕ) кај пациенти подложени на елективна замена на колк и колено.

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).

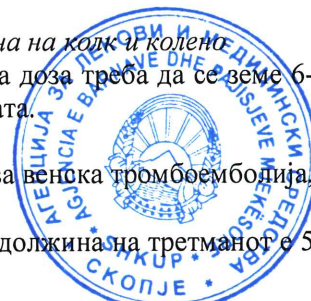
4.2 Дозирање и начин на употреба

Превенција на ВТЕ кај возрасни пациенти подложени на елективна замена на колк и колено.
Препорачаната доза е 10 mg ривароксабан орално, еднаш дневно. Првата доза треба да се земе 6-10 часа по операцијата, земајќи во предвид дека е воспоставена хемостазата.

Должината на третманот зависи од индивидуалниот ризик на пациентот за венска тромбемболија, што е одредено од типот на ортопедската хирургија.

- За пациентите подложени на голема операција на колк, препорачана должина на третманот е 5 недели.
- За пациентите подложени на голема операција на колено, препорачана должина на третманот е 2 недели.

Ако се заборави една таблета, пациентот треба да земе Ксарелто веднаш и следниот ден да продолжи со земање на таблетите еднаш дневно.



1

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

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

За поддршка на дозата за преминување од 15 mg на 20 mg после 21 ден, достапно е првото иницијално 4 неделено пакување на Ксарелто (види дел 6.5).

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 (ден 22 и понатаму), 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.

Преминување од витамин К антагонисти (ВКА) на Ксарелто

За пациенти на терапија за ДВТ, БЕ или превенција на рекурентна ДВТ, терапијата со ВКА треба да се прекине и да се иницира терапија со Ксарелто штом е $INR \leq 2,5$.

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. Континуираната соодветна антикоагулација треба да се обезбеди 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 $INR \geq 2.0$. За време на првите два дена од периодот на преминување, треба да се употреби стандардна почетна доза од ВКА, следена со ВКА доза, како што е одредена од 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).

Преминување од парентерални антикоагуланти на Ксарелто

Кај пациенти 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

Дадете ја првата доза на парентерален антикоагулант во време кога треба да се земе следната доза на Ксарелто.

Посебни популации

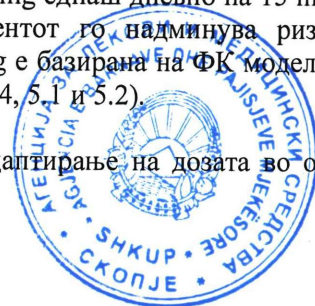
Бубрежни нарушувања

Ограничените клинички податоци кај пациентите со тешки бубрежни нарушувања (креатинин клиренс 15 - 29 ml/min) укажуваат на значајно зголемени вредности на плазма концентрација на ривароксабан. Затоа Ксарелто треба да се користи внимателно кај овие пациенти. Не се препорачува употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/min (види делови 4.4 и 5.2).

- За превенција на ВТЕ кај возрасни пациенти подложени на елективна замена на колк или колено не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно (креатинин клиренс 50 - 80 ml/min) или умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) (види дел 5.2).
- За терапија на ДВТ, терапија на БЕ и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно бубрежно нарушување (креатинин клиренс 50 - 80 ml/min) (види дел 5.2).

Кај пациентите со умерено (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) или тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс 15 - 29 ml/min): пациентите треба да се лекуваат со 15 mg двапати дневно во првите 3 недели. Потоа, 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.



Хепатални нарушувања

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 делови 4.3 и 5.2).

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Телесна тежина

Нема потреба од прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Пол

Нема потреба од прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто 10 mg кај деца на возраст од 0 до 18 години не е докажана. Не се достапни податоци. Затоа, Ксарелто 10 mg таблетите не се препорачуваат за употреба кај деца под 18 годишна возраст.

Метод на администрација

За орална употреба.

Ксарелто 10 mg таблети можат да се земат со или без храна (види делови 4.5 и 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.

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

4.3 Контраиндикации

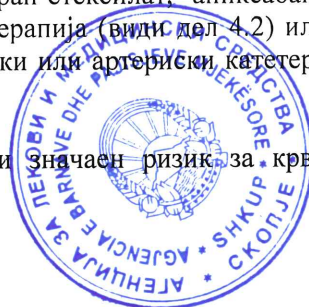
Хиперсензитивност на активната супстанција или ексципиентите, наброени во делот 6.1.

Клинички значајно активно крварење.

Повреда или состојба, ако се смета дека е со значителен ризик за големо крварење. Ова може да вклучи сегашна или неодамнешна гастроинтестинална улцерација, присуство на малигни неоплазми со висок ризик за крварење, неодамнешна мозочна или спинална повреда, неодамнешна мозочна, 'рбетна или офталмолошка операција, неодамнешно интракранијално крварење, 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 хепарин (фондапаринукс, итн), орални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, аликсабан, 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).

Хепатално нарушување поврзано со коагулопатија и клинички значаен ризик за крварење, вклучувајќи пациенти со цироза и Child Pugh B и C (види дел 5.2).



Бременост и доење (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 соодветниот клинички надзор, оценето е дека може да биде од корист лабораториското одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит за детекција на окултно крварење и квантифицирање на клиничкото значење на очигледното крварење.

Одредени подгрупи на пациенти, како што е опишано подолу, имаат зголемен ризик за крварење. Овие пациенти треба внимателно да се набљудуваат за знаци и симптоми на компликации од крварење и анемија, по започнување на третманот (види дел 4.8). Кај пациенти кои примаат Ксарелто за превенција на ВТЕ, после елективна операција на замена на колк или колено, ова може да се прави со редовен физикален преглед на пациентите, внимателна опсервација на дренажата на хируршката рана и периодични одредувања на хемоглобинот. Секој необјаснет пад на хемоглобинот или крвниот притисок треба да биде насочен 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).

Бубрежни нарушувања

Кај 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 користи внимателно кај пациенти со креатинин клиренс 15-29 ml/min. Не се препорачува употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/min (види делови 4.2 и 5.2).

Кај пациенти со умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс 30-49 ml/min) и кои истовремено земаат други лекови кои можат да ја зголемат плазма концентрацијата на ривароксабан, Ксарелто треба да се користи внимателно (види дел 4.5).

Интеракции со други лекови

Ксарелто не се препорачува кај пациенти кои примаат конкомитантна системска терапија со азолни антимиотици (како кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV протеаза инхибитори (пр. ритонавир). Овие активни супстанции се силни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, заради што можат да ја зголемат плазма концентрацијата на ривароксабан до клинички значаен степен (2.6 пати во просек) што може да доведе зголемен ризик за крварење (види дел 4.5).

Потребно е внимание ако пациентите се третираат конкомитантно со лекови кои влијаат на хемостазата како што се не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), ацетилсалицилна киселина (АСА) и инхибитори на тромбоцитна агрегација или селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (ССИ) и инхибитори на повторно превземање на серотонин норепинефрин (СНИ). Кај пациенти со ризик за улцеративна гастроинтестинална болест, може да се земе во предвид соодветен профилатички третман (види дел 4.5).

Други хеморагични ризик фактори

Како и другите антиромботични лекови, ривароксабан 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 рак

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 вентили

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто не е испитувана кај пациенти со протетски срцеви вентили; 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 ривароксабан 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).

Операција на фрактура на колк

Ривароксабан не е изучуван во интервенциски клинички испитувања кај пациенти подложени на операција заради фрактура на колк, за да се оцени ефикасноста и безбедноста.

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 антитромботични 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 тромбoproфилакса.

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 (види дел 5.2).

Епидуралниот катетер не треба да се отстрани порано од 18 часа по последната доза на ривароксабан. Следната доза на ривароксабан треба да се даде не порано од 6 часа по отстранување на катетерот.

Ако се појави трауматска пункција, администрацијата на ривароксабан се одложува за 24 часа.

Препораки за дозирање пред и после инвазивни процедури и хируршки интервенции, освен елективна операција за замена на колк или колено

Кога е потребна инвазивна процедура или хируршка интервенција, Ксарелто 10 mg 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, одредена од лекарот (види дел 5.2).

Постари пациенти

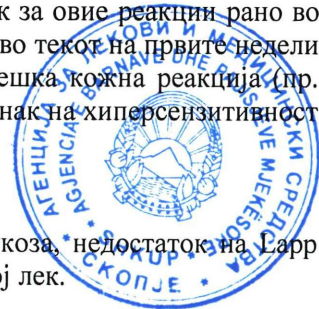
Со зголемувањето на возраста може да се зголеми ризикот за крварење (види дел 5.2).

Дерматолошки реакции

Сериозни кожни реакции, вклучително и Стевен-Џонсонов синдром / Токсична епидермална некролиза и DRESS синдром, се пријавени за време на постмаркетинското 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 плускави), 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 Lapp лактоза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.



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

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

СYP3A4 и P-gr инхибитори

Ко-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 кои можат да доведат до зголемување на ризикот за крварење. Заради 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 СYP3A4 и P-gr (види дел 4.4).

Активните супстанции кои вршат силна инхибиција на само еден од начините на елиминација на ривароксабан било СYP3A4 или P-gr, се очекува да ја зголемат плазма концентрацијата на ривароксабан до помал степен. Кларитромицин (500 mg двапати дневно) на пример се смета за силен СYP3A4 инхибитор и умерен P-gr инхибитор и доведува до зголемување од 1.5 пат 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, кај најголем дел од пациенти, но би можела да биде од големо значење за високо-ризичните пациенти. (За пациенти со бубрежно оштетување: види дел 4.4).

Еритромицин (500 mg трипати дневно) кој врши умерена инхибиција на СYP3A4 или P-gr 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) што се смета за умерен инхибитор на СYP3A4 доведува до 1.4 пати зголемување на средната AUC и 1.3 пати зголемување на средната C_{max} . Оваа интеракција со флуконазол не се смета за клинички значајна, кај 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 клинички податоци со дронедазон, истовремена 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 активност на факторот Ха без дополнителни ефекти на тестовите на коагулација (PT, aPTT). Еноксапарин не влијае на фармакокинетиката на ривароксабан. Заради зголемен ризик за крварење, потребно е внимание ако пациентите се третираат истовремено со други антикоагуланти (види делови 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 се ко-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 релевантно продолжување на времето на крварење се јавува кај одредени пациенти кое пак не корелира со тромбоцитната агрегација, P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторните нивоа.

Потребно е внимание кај пациенти кои истовремено се третираат со НСАИЛ (вклучувајќи и ацетилсалицилна киселина) и инхибитори на тромбоцитна агрегација, бидејќи сите овие лекови типично го зголеμουваат 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 антагонистот, 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 активноста 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 активноста на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, бидејќи варфарин не влијае на овие тестови. На четвртиот ден после последната доза од варфарин, сите тестови (вклучувајќи ги PT, aPTT, инхибиција на активноста 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.

CYP3A4 индуктори

Ко-администрација на ривароксабан со силниот CYP3A4 индуктор рифампицин доведува до намалување за приближно 50% на средната AUC на ривароксабан, што доведува и до паралелно намалување и на фармакодинамскиот ефект. Конкомитантна употреба и со други силни CYP3A4 индуктори (фениторин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион), исто така може да доведе до намалена плазма концентрација на ривароксабан. Заради тоа, конкомитантна употреба со силни CYP3A4 индуктори треба да се избегнува, освен ако пациентот внимателно не се следи за симптоми и знаци на тромбоза.

Други конкомитантни терапии

Не се забележани клинички сигнификантни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при ко-администрација на ривароксабан и мидазолам (субстрат 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 CYP изоформите како CYP3A4.

Не е забележана клинички релевантна интеракција со храна (види дел 4.2).

Лабораториски параметри

Забележано е влијание на коагулационите параметри (РТ, аРТТ, НерТест), што е очекувано со оглед на механизмот на дејство на ривароксабан (види дел 5.1).

4.6 Плодност и употреба за време на бременост и доење

Бременост

Не е потврдена безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај бремени жени. Студиите на 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 во репродуктивен период треба да избегнуваат можност за забременување во текот на третманот со ривароксабан.

Доење

Не е потврдена безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај жени кои дојат. 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). Потребно е да се одлучи дали ќе се прекине доењето или терапијата.

Плодност

Не се спроведени посебни студии со ривароксабан кај луѓе за евалуација на 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 врз способноста за возење и ракување со машини. Несаканите реакции како синкопа и зашеметеност биле пријавени како вообичаени (види дел 4.8). Пациентите кои ќе ги почувствуваат овие несакани реакции не треба да возат или 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 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

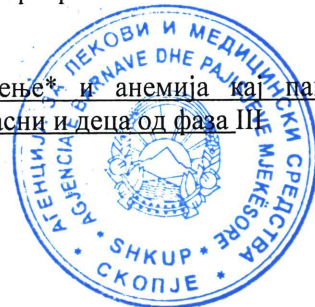
Индикација	Број на пациенти*	Вкупна дневна доза	Максимално времетраење на терапија
Превенција на венска тромбемболија кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или	6 097	10 mg	39 денови

колено			
Превенција на венска тромбемболија 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 ДВТ со 20 mg ривароксабан еднаш дневно	12 месеци
Превенција на мозочен удар и системски емболизам кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација	7 750	20 mg	41 месеци
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти 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 мг, земани истовремено со АСК, или пак 10 mg земани самостојно	47 месеци
	3,256**	5 mg истовремено земени 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 комплетираните студии кај возрасни и деца од фаза III



Индикација	Било какво крварење	Анемија
Превенција на венска тромбемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција на колк и колено	6,8% од пациентите	5,9% од пациентите
Превенција на ВТЕ кај медицински болни пациенти	12,6%	2,1%
Третман на ДВТ И БЕ и превенција на рекурнција	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 дејства

Несаканите дејства пријавени со Ксарелто кај возрасни и педијатриски пациенти се прикажани во табела 3 подолу според System Organ Class (MedDRA) и според фреквенцијата на јавување.

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 $< 1/1000$)

многу ретки ($< 1/10\ 000$)

непознати (не можат да се проценат врз основа на расположливите податоци)



Табела 3: Сите пријавени несакани реакции појавени кај возрасни пациенти во студии 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 Ангиедем и алергиски едем		Анафилактички 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 трансминазите	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 хепатоцелулар на повреда)		
Кожни и поткожни пореметувања				
Пруритус (вкл. невообичаени случаи на генерализиран пруритус), исип, екхимоза, кожна и поткожна хеморагија	Уртикарија		Стивенс-Джонсонов 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 инсуфициенциј а/акутна бубрежна инсуфициенциј а заради крварење што може предизвика хипоперфузија, нефропатија поврзана со употреба на антикоагуланс и
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, секреција од рана ^A		Васкуларна псевдоаневризма ^B		

A: забележани кај превенција на тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти, подложени на елективна операција за замена на колк или 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 (по 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 пост хеморагична анемија. Знаците, симптомите и јачината (вклучувајќи фатален исход) варираат во зависност од локацијата и степенот или должината на крварењето (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. Така, покрај соодветното клиничко следење, може да се користи лабораториско одредување на вредноста на хемоглобин/хематокрит за детекција на окултно крварење и квантифицирање на клиничкото значење на очигледното крварење. Ризикот за крварење може да биде зголемен кај одредени групи на пациенти пр. пациенти со неконтролирана тешка артериска хипертензија и/или конкомитантна терапија што влијае на хемостазата (види Ризик за хеморагија во делот 4.4). Менструалното крварење може да биде интензивирање и/или продолжено.

Хеморагиските компликации можат да се јават како слабост, бледило, зашеметеност, главоболка или необјаснето потење, диспнеа и необјаснет шок. Во одредени случаи како последица на анемијата забележани се симптоми на срцева исхемија како болка во градите или ангина пекторис. За Ксарелто пријавени се познати компликации, секундарно на тешкото крварење, како компартман синдром и бубрежна инсуфициенција, како резултат на хипоперфузија или нефропатија поврзана со употреба на антикоагуланси. Заради тоа, во евалуацијата на состојбата на пациентите на антикоагулантна терапија треба да се земе во предвид можноста за хеморагија.

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

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“). Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазма изложеност, се очекува со супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повеќе.

Не постои специфичен антидот кој го антагонизира фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. 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 (види дел 5.2). Справувањето со крварењето треба да биде индивидуално, според тежината и локацијата на крварењето. По 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 индивидуи 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, 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 индивидуи кои примаат ривароксабан. Нема ниту научна причина за корист, ниту искуство со употребата на системски хемостатик дезмопресин кај 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

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



Механизам на дејство

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

Фармакодинамско дејство

Забележана е дозно-зависна инхибиција на фактор Ха кај луѓе. Ривароксабанот влијае на протромбинското време (PT) во зависност од дозата и е во блиска корелација со плазма концентрацијата ($R \text{ value equals } 0.98$) 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. Кај пациенти подложени на големи ортопедски хируршки зафати, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин), 2-4 часа по земање на таблетите (во време на максималниот ефект) е во опсег од 13 до 25 секунди (базични вредности пред операција 12 до 15 секунди).

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 пролонгирани во зависност од дозата; сепак тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. Нема потреба од мониторирање на коагулационите параметри за време на лекувањето со ривароксабан во рутинската пракса. Сепак, доколку е клинички индицирано може да се измерат вредностите на ривароксабан со калибрирани квантитативни анти-Ха тестови (види дел 5.2).

Клиничка ефикасност и безбедност

Превенција на венска тромбемболија (VTE) кај пациенти подложени на елективна хируршка замена на колк и колено

Клиничката програма на ривароксабан беше така дизајнирана за да ја покаже ефикасноста на ривароксабан во превенција на VTE, т.е. проксимална и дистална длабока венска тромбоза (ДВТ) и пулмонарен емболизам (ПЕ) кај пациенти подложени на големи ортопедски хируршки интервенции на долните екстремитети. Преку 9500 пациенти (7050 пациенти со комплетна замена на колк, и 2531 со комплетна замена на колено) се испитувани во контролирана, рандомизирана, двојно слепа, клиничка студија од фаза III, Програма RECORD.

Ривароксабан 10 mg еднаш дневно, не порано од 6 часа пост-оперативно е споредуван со еноксапарин 40 mg еднаш дневно, започнувајќи 12 часа пред-оперативно.

Во сите 3 студии од фаза III (табела 4), ривароксабан сигнификантно ја намали стапката на вкупни VTE (било каква венографски откриена симптоматска ДВТ, не-фатална ПЕ и смрт) и големи VTE (проксимална ДВТ, не-фатална ПЕ и VTE-поврзана смрт), предодредена примарна и секундарна цел за ефикасност на студијата. Понатаму, во сите три студии стапката на симптоматска VTE (симптоматска ДВТ, не-фатална ПЕ, VTE-поврзана смрт) беше пониска во групата третирана со ривароксабан во споредба со пациентите третирани со еноксапарин. Главната безбедносна крајна цел, големо крварење, покажа слични стапки за пациентите третирани со ривароксабан 10 mg и еноксапарин 40 mg.



Табела 4: Ефикасност и безбедност од клиничките студии во фаза III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Студиска популација	4 541 пациенти подложени на тотална замена на колк			2 509 пациенти подложени на тотална замена на колк			2 531 пациенти подложени на тотална замена на колк		
Дозирање и времетраење по операцијата	Ривароксабан Еноксапарин п 10 мг од 40 мг од 35±4 дена 35±4 дена			Ривароксабан Еноксапарин п 10 мг од 40 мг од 35±4 дена 12±2дена			Ривароксабан Еноксапарин п 10 мг од 40 мг од 35±4 дена 12±2дена		
Тотална ВТЕ	18 (1,1%)	58(3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81(9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166(18,9%)	<0,001
Голема ВТЕ	4 (0,2%)	33(2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49(5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24(2,6%)	0,01
Симптоматска ВТЕ	6 (0,4%)	11(0,7%)		3 (0,4%)	15(3,7%)		8 (1,0%)	24(2,7%)	
Големо крварење	6 (0,3%)	2(0,1%)		1 (0,1%)	1(0,1%)		7 (0,6%)	6(0,5%)	

Анализата на севкупните резултати од испитувањата од фаза III ги потврдија податоците од индивидуалните студии во однос на редукција на тотална ВТЕ, голема ВТЕ и симптоматска ВТЕ со ривароксабан 10 mg еднаш дневно во споредба со еноксапарин 40 mg дневно.

Дополнително на фаза III од RECORD програмата била спроведена пост-авторизациона, не-интервенциска, отворена групна студија (XAMOS) со 17 413 пациенти подложени на големи ортопедски операции на колк или колкено, за да се спореди ривароксабан со друга фармаколошка тромبوпрофилакса (стандарден третман) во реално-животно опкружување. Симптоматска ВТЕ се случила кај 57 (0.6%) пациенти во ривароксабан групата (n = 8778) и 88 (1.0%) кај пациентите во групата со стандарден третман (n = 8635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); безбедносна популација). Големи крварења се случиле кај 35 (0.4%) и 29 (0.3%) пациенти во ривароксабан групата и групата со стандарден третман (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Така, резултатите биле во согласност со резултатите од клучни рандомизирани студии.

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. Севкупното 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 акутна 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 индивидуланиот датум на рандомизација (средно: 351 ден). Било споредувано ривароксабан 20 mg еднаш дневно и ривароксабан 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 5) 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). Преспецифичираниот 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 5: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III на Einstein DVT Студиска популација	3 449 пациенти со симптоматска акутна длабока венска тромбоза	
Дозирање и времетраење на терапија	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеци N=1 731	Еноксапарин/ВКА ^{b)} 3, 6 или 12 месеци N=1 718

Симптоматска рекурентна ВТЕ*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
Симптоматска рекурентна БЕ	20 (1.2%)	18 (1.0%)
Симптоматска рекурентна ДВТ	14 (0.8%)	28 (1.6%)
Симптоматска БЕ и ДВТ	1 (0.1%)	0
Фатална БЕ/ смрт 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 6) било покажано дека риварксабан 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 6: 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	1 (0.1%)
Фатална БЕ/ смрт кад БЕ не може да се исклучи	11 (0.5%)	6 (0.3%)

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 7).

Табела 7: 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 ^{а)} 3, 6 или 12 месеци N=4 150	Еноксапарин/ ВКА ^{б)} 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 каде 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 8) 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 8: Резултати на ефикасност и безбедност од фаза III Einstein Extension

Студиска популација	1197 пациенти со продолжена терапија и превенција на рекурентна венска тромбемболија	
	Ривароксабан ^{а)}	Плацебо

Дозирање и времетраење на терапија	6 или 12 месеци N=602	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 9) двата ривароксабан 20 mg и 10 mg биле супериорни во однос на 100 mg ацетилсалицилна киселина за примарна ефикасност. Главниот безбедносен исход (големи крварења) бил сличен за пациентите третирани ос ривароксабан 20 mg и 10 mg еднаш дневно во споредба со 100 mg ацетилсалицилна киселина.

Табела 9: 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%)
Симптоматска рекурентна ВТЕ, МИ, мозочен удар, или не-CBS системска емболија	19 (1.7%)	18 (1.6%)	56 (5.0%)
Големи крварења	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
Клинички значајни 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), $p < 0.0001$ (номинален)

Во прилог на фаза III од програмата EINSTEIN, била спроведена проспективна, не-интервенциска, отворена групна студија (XALIA) со главна целна одлука, вклучувајќи и повторливи 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.

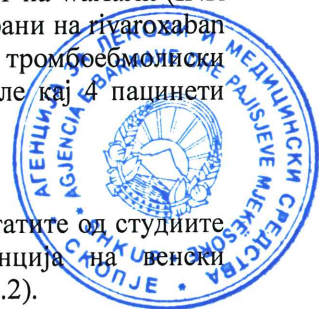
Во пост-маркетиншка, не-интервенциска студија, кај повеќе од 40.000 пациенти без историја на рак од четири земји, ривароксабан бил препишан за третман или превенција на ДВТ и ПЕ. Стапките на настани на 100 пациенти-години за симптоматски/клинички јасни ВТЕ/тромбоемболични настани што доведоа до хоспитализација 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.

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). Тромбоемболички настани се јавиле кај 12% од пациентите рандомизирани на rivaroxaban (4 исхемични мозочни удари и 3 миокардни инфаркти). Не биле забележани тромбоемболички 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 тромбоемболички настани (информација за педијатриска употреба види во делот 4.2).



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Ривароксабан се апсорбира брзо со максимална концентрација ($C_{\max}$) 2-4 часа по земање на таблетите. Оралната апсорпција на ривароксабан е речиси целосна и оралната биорасположливост 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. Ривароксабан 10 mg таблети може да се зема со или без храна. Фармакокинетиката на ривароксабан е линеарна до околу 15 mg еднаш дневно. Во повисоки дози ривароксабан покажува ограничена апсорпција со намалена биорасположливост и намалена стапка на апсорпција со зголемување на дозата. Ова е понагласено во состојби на гладно отколку во ситост. Фармакокинетиката на ривароксабан е умерено варијабилна со интер-индивидуална разлика (CV%) од 30-40% независно од на денот на хирургијата и денот потоа кога варијабилноста е повисока (70%).

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.

Дистрибуција

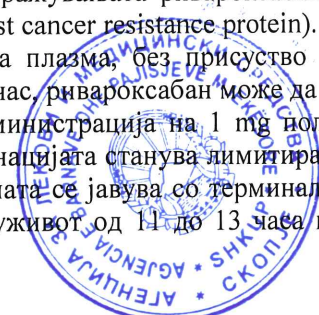
Врзувањето за плазма протеините кај луѓе е високо, приближно 92-95%, во најголем дел за серумскиот албумин. Волуменот на дистрибуција е умерен со V_{ss} од околу 50 литри.

Биотрансформација и елиминација

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.

Другата 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 1 mg полуживотот на елиминација е 4.5 часа. По орална администрација елиминацијата станува лимитирана од стапката на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата се јавува со терминален полуживот од 5 до 9 часа кај млади индивидуи и терминален полуживот од 11 до 13 часа кај возрасни.



Посебни групи

Пол

Не постојат клинички релевантни разлики во фармакокинетиката и фармакодинамиката помеѓу мажи и жени.

Постари пациенти

Постарите пациенти покажуваат повисоки плазма концентрации во однос на помладите пациенти, со средни вредности на AUC за приближно 1,5 пат повисоки, главно како резултат на намален вкупен и ренален клиренс. Не е потребно прилагодување на дозата.

Различни категории на телесна тежина

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.

Етнички разлики

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.

Хепатални нарушувања

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 зголемено 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).

Бубрежни нарушувања

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 последователно. Забележано е и последователно поизразено зголемување на фармакодинамскиот ефект. Кај луѓе со лесно, умерено и тешко бубрежно нарушување инхибиција на активноста на фактор Ха е зголемена за фактор 1.5, 1.9 и 2.0, респективно во споредба со здрави доброволци. Пролонгацијата на PT е слично зголемена за фактор 1.3, 2.2, и 2.4 последователно. Нема податоци за пациенти со креатинин клиренс помал од 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).

Фармакокинетски податоци кај пациенти

Кај пациенти кои примаат ривароксабан за превенција на ВТЕ 10 mg 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 101 (7-273) и 14 (4-51) $\mu\text{g/l}$, соодветно.

Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност

Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност (ФК/ФД) помеѓу ривароксабан и други ФД цели (инхибиција на фактор Ха, РТ, аРТТ, НерТест) 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 зависност од реагенсите кои се користат за РТ, кривата може значајно да се разликува. Кога се користел Неопластин РТ, базичното РТ е околу 13 секунди и кривата била околу 3 до 4 s / (100 $\mu\text{g/l}$). Резултатите од анализата на ФК/ФД од фаза II и III се конзистентни со податоците утврдени кај здрави доброволци. Кај пациентите, основните фактор Ха и РТ биле под влијание на хируршката интервенција доведувајќи до разлика во концентрација-РТ кривата помеѓу пост-хируршкиот ден и стабилната состојба.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан за индикација за примарна превенција на ВТЕ кај деца и адолесценти до 18 години не е потврдена.

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 на дозно-повторувања токсичност се должат главно на потенцираното фармакодинамско дејство на ривароксабан. Кај стаорци, забележани се зголемени вредности на IgG и IgA во клинички релевантни рамки.

Кај стаорци не се забележани ефекти врз машката и женската фертилност. Студиите кај животни не 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.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Јадро

Микрокристална целулоза

Натриум кроскармелоза

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (2910)

Натриум лаурилсулфат

Магнезиум стеарат

Обвивка

Макрогол (3350)

Хипермелоза (2910)

Титаниум диоксид (Е 171)

Железен оксид црвен (Е 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 јаболка до 4 часа.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PP/ Алуминиумска блистер фолија или PVC/PVDC/A алуминиумска блистер фолија во кутија од по 10 и 30 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. Ентерално хранење не е потребно веднаш по администрација на таблети од 10 mg.

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

Ксарелто 10 филм-обложени таблети: 11-6614/4



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

Ксарелто 10 филм-обложени таблети: 21.03.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

01.2024

