

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Xarelto/ Ксарелто 2,5 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 2,5 mg ривароксабан.

Експципиенс со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 33,92 mg лактоза (како монохидрат, види дел 4.4.)

За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Светло жолти, округли биконвексни таблети (6 mm дијаметар, 9 mm радиус на заоблување) со ознака BAYER на една страна и „2.5“ и триаголник на другата страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Ксарелто, истовремено администриран само со ацетилсалицилна киселина (АСК) или со АСК плус клопидогрел или тиклопидин е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со зголемени срцеви биомаркери после акутен коронарен синдром (АКС) (види дел 4.3, 4.4 и 5.1).

Ксарелто, истовремено администриран со ацетилсалицилна киселина (АСК) е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) или со симптоматска периферна артериска болест (ПАБ) при висок ризик од исхемични настани.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза е 2,5 mg двапати дневно.

- АКС



Пациентите кои земаат Ксарелто од 2.5 mg двапати дневно, исто така треба да земаат дневна доза од 75 - 100 mg АСК или дневна доза од 75 - 100 mg АСК заедно со дневна доза од 75 mg клопидогрел или стандардна дневна доза од тиклопидин.

Терапијата кај пациентот треба редовно да се оценува, земајќи го во предвид ризикот од исхемични настани наспроти ризиците од крварење. Продолжувањето на терапијата повеќе од 12 месеци треба да се изврши врз база на индивидуална проценка на пациентот, бидејќи искуството е ограничено до 24 месеци (види дел 5.1).

Терапијата со Ксарелто треба да почне што е можно поскоро по стабилизацијата на АКС (вклучувајќи и постапки за ревакуларизација), најрано 24 часа по приемот во болница и во време кога паренталната антикоагулантна терапија нормално би се прекинала.

- КАБ/ПАБ

Пациентите кои земаат Ксарелто од 2.5 mg двапати дневно, исто така треба да земаат и дневна доза од 75 – 100 mg АСК.

Кај пациенти по успешна спроведена процедура на ревакуларизација на долниот екстремитет (хируршки или ендоваскуларни, вклучувајќи и хибридни процедури) поради симптоматска ПАБ, третманот не треба да се започне додека не се постигне хемостаза (види дел 5.1).

- АКС, КАБ/ПАБ

Истовремена администрација со антиромбоцитна терапија

Времетраењето на терапијата треба да се одреди за секој пациент посебно, врз основа на редовни евалуации, при што треба да се земе во предвид ризикот од тромботични настани наспроти ризикот од крварење.

Кај пациенти со акутен тромботичен настан или васкуларна процедура, како и со потреба за двојна антиромбоцитна терапија, продолжувањето на терапијата со Ксарелто од 2,5 mg двапати дневно треба да се евалуира во зависност од видот на настанот или процедурата, како и од антиромбоцитната терапија.

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто од 2,5 mg двапати дневно во комбинација со двојна антиромбоцитна терапија била проучувана кај пациенти

- по неодамнешниот АКС во комбинација со АСК плус клопидогрел/тиклопидин (види дел 4.1), и
- по неодамнешна процедура за ревакуларизација на долниот екстремитет поради симптоматска ПАБ во комбинација со АСК и доколку е применливо, краткотрајна употреба на клопидогрел (видете делови 4.4 и 5.1).

Пропуштена доза Ако се пропушти дозата, пациентот треба да продолжи со препорачаната редовна доза во следното предвидено време на употреба. Дозата не треба да се дуплира за да се надомести пропуштената доза.

*Преминување од витамин К антагонисти (ВКА) на Ксарелто*

Кога пациентите преминуваат од ВКА на Ксарелто, вредностите на меѓународниот нормализиран сооднос (INR) би можеле да бидат погрешно покачени по земањето на Ксарелто. INR не важи за

мерење на антикоагулантната активност на Ксарелто и поради тоа не треба да се користи (види дел 4.5).

#### *Преминување од Ксарелто на витамин К антагонисти (ВКА)*

Постои потенцијал за неадекватна антикоагулација за време на преминувањето од Ксарелто на ВКА. Треба да се обезбеди континуирана адекватна антикоагулација за време на било кој премин на алтернативен антикоагулант. Треба да се напомене дека Ксарелто може да доведе до покачен INR.

Кај пациентите кои преминуваат од Ксарелто на ВКА, ВКА треба да се дава истовремено се додека INR е  $\geq 2.0$ . Првите два дена од периодот на преминување, треба да се користи стандардно почетно дозирање со ВКА проследено со дозирање на ВКА, според вредностите на INR. Додека пациентите се на Ксарелто и на ВКА, INR не треба да се испитува порано од 24 часа по претходната доза, но пред следната доза од Ксарелто. Откако ќе се прекине со Ксарелто, испитувањето на INR може да се изврши најмалку 24 часа по последната доза (види делови 4.5 и 5.2).

#### *Преминување од парентерални антикоагуланти на Ксарелто*

Кај пациентите кои моментално примаат парентерален антикоагулант, се прекинува со парентералниот 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 прекинот 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

##### *Бубрежно оштетување*

Ограничените клинички податоци кај пациентите со тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс 15 - 29 ml/min) укажуваат на тоа дека плазма концентрациите на ривароксабан се значително зголемени. Поради тоа, Ксарелто се користи со претпазливост кај овие пациенти. Употребата не се препорачува кај пациенти со креатинин клиренс  $\leq 15$  ml/min (види делови 4.4 и 5.2)

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно бубрежно оштетување (креатинин клиренс 50 - 80 ml/min) или умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) (види дел 5.2).

##### *Хепатално оштетување*

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).

##### *Постара популација*

Нема прилагодување на дозата (види делови 4.4. и 5.2)

Со зголемување на возраста се зголемува и ризикот од крварење (погледнете во дел 4.4).

##### *Телесна тежина*

Нема прилагодување на дозата (види делови 4.4 и 5.2)



Пол

Нема прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто 2.5 mg кај деца на возраст од 0 до 18 години не е утврдена. Не се достапни податоци. Поради тоа, Ксарелто 2.5 mg таблетите не се препорачуваат за употреба кај деца под 18 годишна возраст.

Начин на примена

За орална употреба.

Ксарелто може да се зема со или без храна (види дел 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 во дел 5.2 и 6.6).

### 4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активна супстанција или на било кој ексципиент наведен во дел 6.1.

Клинички значајно активно крварење.

Лезија или состојба на значаен ризик од големо крварење како моментална или неодамнешна гастроинтестинална улцерација, присуство на малигни неоплазми со висок ризик на крварење, неодамнешна повреда на мозокот или 'рбетот, неодамнешна хируршка операција на мозокот, 'рбетот или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или сомнителни езофагеални вирикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни аномалии.

Истовремена терапија со било кое антикоагулантно средство пр. нефракциониран хепарин (НФХ), ниско молекуларни хепарини (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепаринот (фондапаринукс, итн.), орални антикоагуланти (варфарин, апиксабан, дабигатран, итн.), освен во специфични услови на промена на антикоагулантната терапија (види дел 4.2) или кога НФХ се дава во дози потребни за одржување на централниот венски или артериски катетер (види дел 4.5).

Истовремено лекување на АКС со антиромбоцитна терапија кај пациенти со претходен мозочен удар или транзитoren исхемичен напад (ТИА) (види дел 4.4).

Истовремено лекување на КАБ/ПАБ со АСК кај пациенти со претходен хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт, или било каков мозочен удар во период од еден месец (погледнете во дел 4.4).

Хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички релевантен ризик за крварење, вклучувајќи пациенти со цирроза 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

Кај пациенти со АКС, ефикасноста и безбедноста на Ксарелто од 2.5 mg два пати дневно се испитувани во комбинација со антитромбоцитни лекови, или само АСК или АСК плус клопидогрел/тиклопидин.

Кај пациенти со висок ризик од исхемични настани со КАБ/ПАБ, ефикасноста и безбедноста на Ксарелто од 2.5 mg два пати дневно се испитувани во комбинација со АСК.

Кај пациенти по неодамнешна процедура за ревакуларизација на долните екстремитети поради симптоматска ПАБ, ефикасноста и безбедноста на Ксарелто 2,5 mg два пати на ден се испитани во комбинација со антитромбоцитниот агенс АСК или АСК плус краткотрајна употреба на клопидогрел. Доколку е потребно, двојната антитромбоцитна терапија со клопидогрел треба да биде краткотрајна; треба да се избегнува долготрајна двојна антитромбоцитна терапија (види дел 5.1).

Терапија во комбинација со други антитромбоцитни агенси, на пр. прасугрел или тикагрелор, не е проучувана и не се препорачува.

Се препорачува клинички надзор во согласност со антикоагулационата пракса во текот на целиот период на траење на терапијата.

#### Хеморагичен ризик

Како и со другите антикоагуланти, пациентите кои земаат Ксарелто треба внимателно да бидат набљудувани заради знаци на крварење. Се препорачува да се употребува со претпазливост при состојби на зголемен ризик за хеморагија. Примената на Ксарелто треба да се прекине доколку се појави сериозна хеморагија.

Во клинички студии почесто биле забележани мукозни крварења (пр. епистакса, гингвинално, гастроинтестинално, генито уринарно, вклучувајќи абнормално вагинално и зголемено менструално крварење) и анемија за време на долготрајна терапија со ривароксабан со единечната или двојната антитромбоцитна терапија. Заради тоа, 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 одредување на клиничкото значење на јасното крварење.

Неколку подгрупи на пациенти, како што е опишано подолу, имаат зголемен ризик за крварење. Поради тоа, употребата на Ксарелто во комбинација со двојна антитромбоцитна терапија кај пациенти со познат зголемен ризик за крварење, треба да биде балансирана во однос на користа за превенција на атеротромботични настани. Во прилог на тоа, овие пациенти треба внимателно да се мониторираат за знаци и симптоми на компликации од крварење и анемија после започнување 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 рутинско мониторирање на изложеноста, вредностите на ривароксабан измерени со калибриран квантитивен анти-фактор Ха-тест може да се бидат корисни во посебни ситуации, каде знаењето за изложеноста на ривароксабан може да помогне за да се донесат клинички одлуки, пр. предозирање или итна операција (види делови 5.1 и 5.2).

#### Бубрежно оштетување

Кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс  $< 30$  ml/min) плазматските вредности на ривароксабан може значително да се покачат (1,6 пати во просек), што може да доведе до зголемен ризик за крварење. Ксарелто треба да се употребува со претпазливост 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).

Ксарелто треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) кои истовремено примаат други лекови, што ги зголемуваат плазматските концентрации на ривароксабан (види дел 4.5).

#### Интеракција со други лекови

Употребата на Ксарелто не се препорачува кај пациенти кои истовремено примаат систематска терапија со азолни-антимикотици (како кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или инхибитори на ХИВ протеаза (пр. ритонавир). Овие активни супстанции се силни инхибитори и на СУРЗА4 и на P-gp и поради тоа може да ги зголемат плазматските концентрации на ривароксабан до клинички значаен степен (2,6 пати во просек), што може да доведе до зголемен ризик за крварење (види дел 4.5).

Потребно е внимание кај пациенти кои истовремено се лекуваат со лекови кои влијаат на хемостазата, како не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИД), ацетилсалицилна киселина (АСК) 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 треба да се земе во предвид соодветен профилактичен третман (види дел 4.5 и 5.1).

Пациентите третирали со Ксарелто и антиромботични средства треба истовремено да примаат НСАИД само ако користа го надминува ризикот од крварење.

#### Други фактори на хеморагичен ризик

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

- вродени или стекнати 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

Треба да се употреби со претпазливост кај пациенти со АКС и КАБ/ПАБ:

- кај  $\geq 75$  годишна возраст доколку се ко-администрира само со АСК или со АСК плус клопидогрел или тиклопидин. Треба редовно да се проценува односот помеѓу користа и ризикот од лекувањето, за секој пациент посебно.
- кај пациенти со пониска телесна тежина ( $< 60$  kg) доколку се ко-администрира само со АСК или со АСК плус клопидогрел или тиклопидин.

кај пациенти кои имаат коронарна артериска болест со тешка симптоматска срцева слабост. Податоците од испитувања покажуваат дека таквите пациенти може да имаат помала корист од третманот со rivaroxaban (види дел 5.1).

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

Ривароксабан не треба да се користи за тромбoproфилакса кај пациенти кои неодамна биле подложени на транскатетерска имплантација на аортна валвула (ТАВИ). 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 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).



## Пациенти со претходен мозочен удар и/или ТИА

### Пациенти со АКС

Ксарелто 2,5 mg е контраиндициран за третман на АКС кај пациенти со претходен мозочен удар или ТИА (види дел 4.3). Неколку пациенти со АКС со претходен мозочен удар или ТИА биле проучувани, но ограничените достапни податоци за ефикасноста иницираат дека овие пациенти немаат корист од третманот.

### Пациенти со КАБ/ПАБ

Не биле испитувани пациенти со КАБ/ПАБ кои претрпеле претходен хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт, или исхемичен мозочен удар, не-лакунарен инфаркт во периодот од еден месец претходно (погледнете во дел 4.3).

Пациентите по неодамнешните процедури за ревакуларизација на долните екстремитети поради симптоматска ПАБ со претходен мозочен удар или ТИА не беа проучувани. Третманот со Ксарелто 2,5 mg треба да се избегнува кај овие пациенти кои примаат двојна анти тромбоцитна терапија.

### Спинална/ епидурална анестезија или пункција

При неуроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со анти тромботични лекови заради превенција на тромбоемболски 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. Нема клиничко искуство со употребата на Ксарелто од 2.5 mg-и анти тромботични средства во овие ситуации.

Инхибиторите на тромбоцитната агрегација треба да се прекинат како што е препорачано во информациите за пропишување од страна на производителот.

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). Сепак, точното време за да се постигне доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познат.

### Препораки во дозирање пред и по инвазивни процедури и хируршки интервенции

Доколку е потребна инвазивна процедура или хируршка интервенција, Ксарелто 2,5 mg треба да престане да се зема најмалку 12 часа пред интервенцијата, доколку е можно и врз основа на клиничката одлука од лекарот. Доколку пациентот подлежи на елективна операција, а анти тромбоцитниот ефект не е пожелен, треба да се прекине со инхибиторите на тромбоцитна агрегација според пропишаните упатства од страна на производителот. Доколку процедурата не може да се одложи, треба да се процени зголемениот ризик од крварење во однос на итноста на интервенцијата.

Со Ксарелто треба повторно да се стартува што е можно поскоро 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 делови 5.1 и 5.2).

#### Дерматолошки реакции

Сериозни кожни реакции, вклучително и Стевен-Джонсонов синдром / Токсична епидермална некролиза, 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 плускавци), или било кој друг знак на хиперсензитивност поврзан со мукозни лезии.

#### Информација за ексципиентите

Ксарелто содржи лактоза. Пациенти со наследна интолеранција на глюкоза, 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**

#### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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-gp 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 интеркација 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-gp доведува до зголемување за 1.3 пати на средната AUC и  $C_{max}$ . Оваа зголемување не се смета за клинички значајно 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-gp доведува до зголемување на средната AUC на ривароксабан за 1.4 пати и зголемување на  $C_{max}$  за 1.3 пати. Оваа интеракција 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: погледнете во дел 4.4)

Со оглед на ограничените расположливи клинички податоци за дронедазон, ко-администрацијата со ривароксабан треба да се избегнува.

#### Антикоагуланти

После комбинирана администрација на еноксапарин (40 mg еднаш дневно) и ривароксабан (10 mg еднаш дневно) бил забележан адитивен ефект на инхибицијата 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 истовремено се третираат со други антикоагуланти (види делови 4.3 и 4.4).

#### НСАИД/инхибитори на тромбоцитна агрегација

Не било забележано клинички значајно продолжено време на крварење, по истовремена администрација на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Сепак, може да постојат индивидуални со поизразен фармакодинамски одговор.

Не се забележани значајни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции при ко-администрација на ривароксабан 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, што пак не корелира со тромбоцитната агрегација, P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторните нивоа.

Потребно е внимание кај пациенти кои истовремено се лекуваат со NSAIDs (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 за 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 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 на овие тестови не влијае варфаринот. На четвртиот ден после последната доза од варфарин, сите

тестови (вклучувајќи ги РТ, аРТТ, инхибиција на активноста на фактор Ха и ЕТР) 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.

#### Индуктори на СYP3A4

Истовремена администрација на ривароксабан со силниот СYP3A4 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 СYP3A4 индуктори (пр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион) исто така може да доведе до намалени плазма концентрации на ривароксабан. Заради тоа, конкомитантна употреба со силни СYP3A4 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 значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена администрација на ривароксабан и мидазолам (супстрат на СYP3A4), дигоксин (супстрат на P-gp), аторвастатин (супстрат на СYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонска пумпа). Ривароксабан не врши ниту инхибиција ниту индукција на големите СYP изоформи како СYP3A4.

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

#### Лабораториски параметри

Забележано е влијание на коагулационите параметри (РТ, аРТТ, HepTest), 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

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај бремени жени не е утврдена. Студиите со животни покажаа репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Поради потенцијалната репродуктивна токсичност, ризик за внатрешно крварење и доказот дека ривароксабан ја поминува плацентата, Ксарелто е контраиндициран за време на бременост (види дел 4.3). Жените со репродуктивен потенцијал треба да избегнуваат забременување за време на терапијата со ривароксабан.

#### Доење

Безбедноста и ефикасноста на Ксарелто кај доилки не е утврдена. Податоците од животни укажуваат дека ривароксабан се излучува во млекото. Поради тоа, Ксарелто е контраиндициран за време на доење (види дел 4.3). Мора да се донесе одлука за тоа дали да се прекине доењето или да се прекине/апстинира од терапијата.

#### Плодност

Не се спроведени посебни студии со ривароксабан кај луѓе за да се проценат ефектите врз плодност. 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. Биле пријавени несакани реакции како синкопа (фреквенција: ретка) и вртоглавица (фреквенција: честа) (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

##### Краток 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 испитани пациенти, вкупна дневна доза и максимално времетраење на третманот кај возрасни и деца во студии од фаза III

Индикација	Број на пациенти*	Вкупна дневна доза	Максимално времетраење на третманот
Превенција на венска тромбемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или колено	6 097	10 mg	39 дена
Превенција на венска тромбемболија кај медицински болни пациенти	3 997	10 mg	39 дена
Третман на ДВТ, ПЕ и превенција од 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 третман со антикоагулација	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 системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	7 750	20 mg	41 месеци
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти по акутен коронарен синдром	10 225	5 mg или 10 mg соодветно, ко-администриран 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 во завршените студии кај возрасни и деца од фаза III**

Индикација	Било какво крварење	Анемија
Превенција на венкса тромбемболија (VTE) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција на колк и колено	6,8% од пациентите	5,9% од пациентите
Превенција на венкса тромбемболија кај медицински болни пациенти	12,6%	2,1%
Терапија на ДВТ И БЕ и превенција на рекуренција	23% од пациентите	1,6% од пациентите
Третман на VTE и спречување на повторување на VTE кај новороденчиња и деца на возраст под 18 години по започнувањето на стандарден третман со антикоагулација	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 АКЦ	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 крварења 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**

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

Фреквенциите се дефинирани како:

многу чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )

ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )

многу ретки ( $< 1/10,000$ )

непознати (не можат да се проценат од расположливите податоци)

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

Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>				
Анемија (вкл. соодветни лабораториски параметри)	Тромбоцитоза (вкл. зголемен број на тромбоцити) <sup>A</sup> Тромбоцитопенија			
<b>Нарушувања на имунолошкиот систем</b>				
	Алергиска реакција, алергиски дерматитис, Ангиоедем и алергиски едем		Анафилактички реакции, вклучително и анафилактички шок	
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>				
Зашеметеност, главоболка	Церебрално и интракранијално крварење, синкопа			
<b>Нарушувања на видот</b>				
Хеморагија на око (вкл. конјунктивална хеморагија)				
<b>Срцеви нарушувања</b>				
Тахикардија				
<b>Васкуларни нарушувања</b>				
Хипотензија, хематом				
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>				
Епистакса, Хемоптиза			Еозинофилна пневмонија	
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>				
Гингивално крварење, крварење од гастроинтестинален тракт (вкл. ректално крварење), гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија, гадење, запек <sup>A</sup> , дијареа, повраќање <sup>A</sup>	Сува уста			



Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>				
Зголемување на трансминазите	Хепатално оштетување, зголемен билирубин, зголемена алкална фосфатаза во крвта <sup>A</sup> , зголемен GGT <sup>A</sup>	Жолтица, зголемен конјугиран билирубин (со или без истовремено зголемување на АЛТ), холестаза, хепатитис (вклучително и хепатоцелуларна повреда)		
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>				
Пруритус (вкл. невообичаени случаи на генерализиран пруритус), исип, екхимоза, кожно и поткожно крварење	Уртикарија		Стивенс-Джонсонов синдром / Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзните ткива</b>				
Болка во екстремитети <sup>A</sup>	Хемартроза	Мускулно крварење		Компартман синдром секундарно на крварење
<b>Бубрежни и уринарни нарушувања</b>				
Крварење од урогенитален тракт (вкл. хематурија и менорагија <sup>B</sup> ) Бубрежно оштетување (вкл. зголемен креатинин во крв, зголемена уреа во крв) <sup>A</sup>				Бубрежна инсуфициенција/ акутна бубрежна инсуфициенција заради крварење доволна да предизвика хипоперфузија, нефропатија поврзана со употреба на антикоагуланси
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>				
Треска <sup>A</sup> , периферен едем, намалена општа сила и енергија (вкл. замор и астенија)	Чувство на слабост (вкл. малаксаност)	Локализиран едем <sup>A</sup>		
<b>Испитувања</b>				
	зголемен LDH <sup>A</sup> , зголемена липаза <sup>A</sup> , зголемена амилаза <sup>A</sup> ,			



Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
<b>Повреди, труења и компликации</b>				
Постпроцедурална хеморагија (вкл. постоперативна анемија и крварење од рана), контузија, секреција од рана <sup>A</sup>		Васкуларна псевдоаневризма <sup>C</sup>		

A: забележани при превенција на венска тромбемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или колено

B: забележани при терапија на ДВТ, ПЕ и превенција од повторување како многу чести кај жени < 55 години

C: забележани како невообичаени при превенција на атеротромботични настани кај пациенти по 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 можен фатален исход) варираат во зависност од локацијата и степенот или должината на крварењето и/или анемијата (види дел 4.9 Управување со крварење). Во клинички студии биле забележани мукозни крварења (пр. епистакса, гингивални, гастроинтестинални, генитоуринарни вклучувајќи абнормално вагинално и зголемено менструално крварење) и анемија, многу почесто за време на долготрајна терапија со ривароксабан во однос на терапија со ВКА. Заради тоа, 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 одредување на клиничкото значење на јасното крварење. Ризикот за крварења може да се зголеми кај одредени групи на пациенти, пр. оние пациенти со неконтролирана сериозна артериска хипертензија и/или истовремен третман кој влијае на хемостазата (види Хеморагичен ризик во дел 4.4). Менструалното крварење може да биде интензивирани и/или пролонгирано. Може да бидат присутни хеморагични компликации како слабост, бледило, вртоглавица, главоболка и необјаснет оток, отежнато дишење и необјаснет шок. Во некои случаи како последица од анемија, забележани се симптоми на срцева исхемија како болка во градите или ангина пекторис.

Познати компликации секундарни на сериозно крварење како што е компартман синдром и бубрежна инсуфициенција поради хипоперфузија или нефропатија поврзана со употреба на антикоагуланси се забележани кај Ксарелто. Поради тоа, можноста за хеморагија треба да се земе во предвид при оценување на состојбата на било кој антикоагулиран пациент.

#### Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секј сомнеж за несакана реакција од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## 4.9 Предозирање

Биле пријавени 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 изложеност на плазма, се очекува со супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повеќе.

Не постои специфичен антидот кој го антагонизира фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. Може да се земе во предвид употреба на активен јаглен, за намалување на апсорпцијата на ривароксабан во случај на предозирање.

### 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 приближно 5 до 13 часа (види дел 5.2). Справувањето со крварење 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 моментов 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, 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 транексамична киселина, 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 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.

#### Фармакодинамски ефекти

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 се користи неопластин 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.

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 PCC (Протромбински комплекс концентрат) (фактор II, IX и X) и 4-фактор PCC (фактор II, VII, IX и X). 3-фактор PCC 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 PCC. Спротивно на тоа, 3-фактор PCC имал поголем и побрз севкупен ефект на враќање на промените во ендогената генерација на тромбин од 4-фактор PCC (види дел 4.9).

Активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и Heparin Test исто така се пролонгирани и дозно-зависни; сепак, тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на ривароксабан. Нема потреба од мониторирање на параметрите на коагулација за време на терапијата со ривароксабан во клиничката рутинска пракса. Сепак, доколку клинички е индицирано, нивоата на ривароксабан може да се измерат со калибрирани квалитативни анти-фактор Ха тестови (види дел 5.2).

#### Клиничка ефикасност и безбедност

##### АКС

Клиничката програма на ривароксабан била дизајнирана за да се демонстрира ефикасноста на ривароксабан за превенција на кардиоваскуларна (КВ) смрт, МИ или мозочен удар кај лица со неодамнешен АКС (ST-елевиран миокарден инфаркт) (STEMI), не-ST-елевиран миокарден инфаркт (NSTEMI) или нестабилна ангина (UA). Во клучната двојно-слепа ATLAS ACS 2 TIMI 51 испитување, 15 526 пациенти биле рандомизирани во однос 1:1:1 во една од трите групи на третмани: ривароксабан 2,5 mg орално двапати дневно, 5 mg орално двапати дневно или плацебо двапати дневно, ко-администриран само со АСК или АСК плус тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин). Пациентите со АКС под 55 годишна возраст или имале дијабетес мелитус или претходен МИ. Просечното време на третманот бил 13 месеци, а времетраењето на севкупниот третман до речиси 3 години. 93.2% од пациентите примале истовремена терапија со АСК плус тиенопиридин, а 6.8% само АСК. Помеѓу пациентите кои примале двојна антиромбоцитна терапија, 98.8% примиле клопидогрел, 0.9% примиле тиклопидин и 0.3% примиле прасугрел. Пациентите ја добиле првата доза на ривароксабан минимум од 24 часа и до 7 дена (4.7 дена) по приемот во болница, но што е можно поскоро по стабилизацијата на АКС настанот, вклучувајќи ги и процедурите за реваскуларизација и кога парентералната антикоагулантна терапија нормално би се прекинала.

Двата режими со 2,5 mg двапати дневно и 5 mg двапати дневно ривароксабан биле ефективни со понатамошно намалување на инциденцата на КВ настани покрај стандардната антиромбоцитна заштита. Режимот со 2,5 mg пати дневно ја намалува смртноста и постојат докази дека помалите дози имаат помали ризици од крварење, поради тоа ривароксабан 2,5 mg двапати дневно ко-администриран само со ацетилсалицинска киселина (АСК) или со АСК плус клопидогрел или тиклопидин се препорачува за превенција на атеротромботични случаи кај возрасни пациенти по АКС со зголемени срцеви биомаркери.

Во однос на плацебо, ривароксабан значајно ја намалува примарната севкупна крајна точка на кардиоваскуларна смрт, МИ или мозочен удар. Користа се јавила како резултат на редукцијата на кардиоваскуларна смрт и МИ и се појавила на почетокот со константен третмански ефект за целокупното времетраење на третманот (види табела 4 и слика 1). Исто така, првата секундарна крајна цел (сите причини за смрт, МИ или мозочен удар) биле значајно намалени. Дополнителни ретроспективни анализи прикажуваат номинално значајно намалување во стапката на инциденца на стент тромбоза во споредба со плацебо (види табела 4). Стапките на инциденца за главна цел за безбедност (non-CABG TIMI големи крварења) биле повисоки кај пациенти третирани соривароксабан, отколку кај пациенти кои примаат плацебо (види табела 6). Сепак, стапките на инциденца биле балансираны помеѓу ривароксабан и плацебо кај компонентите при фатални случаи на крварење, хипотензија каде е потребен третман со интравенски инотропни лекови и хируршка интервенција за крварењето.

Во Табела 5 се прикажани резултатите на ефикасност кај пациенти кои се подложени на перкутана коронарна интервенција (PCI). Безбедносните резултати во оваа подгрупа на пациенти кои подложат на PCI се споредливи со целосните безбедносни резултати.

Пациентите со покачени биомаркери (тропонин или СК-МВ) и без претходен мозочен удар/ТИА сочинувале 80% од студиската популација. Резултатите од оваа популација исто така биле во согласност со резултатите од севкупната ефикасност и безбедност.

**Табела 4: Резултати на ефикасност од фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Студиска популација	Пациенти со неодамнешен акутен коронарен синдром <sup>a)</sup>	
Дозирање	Ривароксабан 2,5 mg, двапати дневно, N=5, 114 n (%)	Плацебо N=5 113 n (%)
	Стапка на ризик (95 % CI) p-вредност <sup>b)</sup>	
Кардиоваскуларна смрт, МИ или мозочен удар	313 (6.1 %) 0.84 (0.72, 0.97) p = 0.020*	376 (7.4 %)
Смрт од било каква причина, МИ или мозочен удар	320 (6.3 %) 0.83 (0.72, 0.97) p = 0.016*	386 (7.5 %)
Кардиоваскуларна смрт	94 (1.8 %) 0.66 (0.51, 0.86) p = 0.002**	143 (2.8 %)
Смрт од било која причина	103 (2.0 %) 0.68 (0.53, 0.87) p = 0.002**	153 (3.0 %)
МИ	205 (4.0 %) 0.90 (0.75, 1.09) p = 0.270	229 (4.5 %)
Мозочен удар	46 (0.9 %) 1.13 (0.74, 1.73) p = 0.562	41 (0.8 %)
Стент тромбоза	61 (1.2 %) 0.70 (0.51, 0.97) p = 0.033**	87 (1.7 %)

a) модифицирана анализа на популација планирана за лекување (севкупна анализа на популација планирана за лекување на стент тромбоза)

b) vs. плацебо; Log-Rank p-вредност

\* статистички супериорно

\*\* номинално сигнификантно

Табела 5: Резултати на ефикасност од фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51 кај пациенти кои подлежат на PCI

Студиска популација	Пациенти со недоамнешен акутен коронарен синдром кои подлежат на PCI <sup>a)</sup>	
Дозирање	Ривароксабан 2,5 mg, двапати дневно, N=3 114 n (%) Стапка на ризик (95 % CI) p-вредност <sup>b)</sup>	Плацебо N=3 096 n (%)
Кардиоваскуларна смрт, МИ или мозочен удар	153 (4.9 %) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3 %)
Кардиоваскуларна смрт	24 (0.8 %) 0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	45 (1.5 %)
Смрт од било која причина	31 (1.0 %) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6 %)
МИ	115 (3.7 %) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6 %)
Мозочен удар	27 (0.9 %) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7 %)
Стент тромбоза	47 (1.5 %) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3 %)

a) модифицирана анализа на популација планирана за лекување (свкупна анализа на популација планирана за лекување на стент тромбоза)

b) vs. плацебо; Log-Rank p-вредност

\*\* номинално сигнификантно

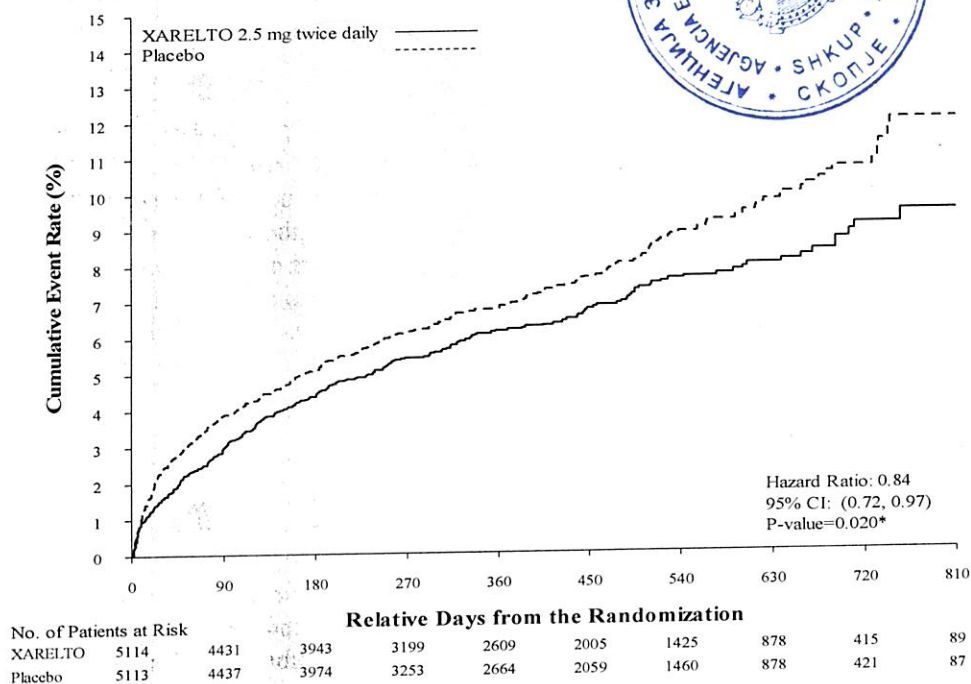


Табела 6: Безбедносни резултати од фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Студиска популација	Пациенти со недоамнешен акутен коронарен синдром <sup>a)</sup>	
Дозирање	Ривароксабан 2.5 mg, два пати дневно, N=5 115 n (%) Стапка на ризик (95 % CI) p-вредност <sup>b)</sup>	Плацебо N=5 125 n(%)
Не-SABG TIMI големи крварења	65 (1.3 %) 3.46 (2.08, 5.77) p = < 0.001*	19 (0.4 %)
Фаталено крварење	6 (0.1 %) 0.67 (0.24, 1.89) p = 0.450	9 (0.2 %)
Симптоматска интракранијална хеморагија	14 (0.3 %) 2.83 (1.02, 7.86) p = 0.037	5 (0.1 %)
Хипотензија за која е потребен третман со интравенски инотропни лекови	3 (0.1 %)	3 (0.1 %)
Хируршка интервенција заради крварење крварење	7 (0.1 %)	9 (0.2 %)
Трансфузија на 4 или повеќе единици на крв во период над 48 часа	19 (0.4 %)	6 (0.1 %)

а) безбедносна популација, на терапија б) наспроти плацебо; лог-ранк p-вредност  
\* статистички сигнификантно

Слика 1: Време до прва појава на примарна цел за ефикасност (Кардиоваскуларна смрт, МИ или мозочен удар)



## КАБ/ПАБ

Студијата од фазата III COMPASS (27.395 пациенти, 78.0% мажи, 22.0% жени) ги докажала ефикасноста и безбедноста на ривароксабан при превенција од композитни исходи на кардиоваскуларна (КВ) смрт, миокарден инфаркт (МИ), мозочен удар кај пациенти со КАБ, или со симптоматска ПАБ со висок ризик од исхемични настани. Средното времетраење на следење на пациентите било 23 месеци, и најмногу 3.9 години.

Испитаниците без континуирана потреба од терапија со инхибитор на протонска пумпа, биле рандомизирани на пантопразол или плацебо. Сите пациенти потоа биле рандомизирани во однос 1:1:1 на ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно / АСК од 100 mg еднаш на ден, на ривароксабан од 5 mg два пати дневно, или АСК од 100 mg еднаш дневно, и соодветно плацебо

Пациентите со КАБ имале КАБ што опфаќала повеќе крвни садови и/или претходно преживеан миокарден инфаркт (МИ). За пациенти на возраст < 65 години, била потребна атеросклероза што вклучувала најмалку два васкуларни системи, или биле потребни најмалку два дополнителни кардиоваскуларни фактори на ризик.

Пациентите со ПАБ биле претходно подложени на интервенции, како на пример бајпас оперативен зафат, или перкутана транслуминална ангиопластика, или ампутација на екстремитет или стапало поради артериска васкуларна болест, или интермитентна клаудикација со сооднос на крвен притисок од глужд / рака <0,90 и / или значителна стеноза на периферната артерија, или претходна каротидна реваскуларизација, или стеноза на асимптоматска каротидна артерија  $\geq 50\%$ .

Критериумите за исклучување ја вклучуваат потребата за двојна антиагрегатна или друга антиагрегатна или орална антикоагулантна терапија без АСК, како и пациенти со висок ризик од крвање, или срцева слабост со ежекциона фракција <30%, или класификација од III или IV степен на срцева слабост според New York Heart Association (NYHA), или било кој исхемичен мозочен удар, не-лакунарен инфаркт преживеан во период од еден месец, или било која историја на хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт.

Ривароксабан од 2.5 mg даван двапати дневно во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно, покажал супериорност во однос на АСК од 100 mg за редукција на примарниот композитен исход на кардиоваскуларна (КВ) смрт, миокарден инфаркт (МИ), мозочен удар (погледнете ја Табела 7 и Слика 2).

Било забележано значително зголемување на примарниот безбедносен исход (модифицирани големи крвавења) според дефиницијата на Меѓународното Здружение за тромбоза и хемостаза (*ang. International Society on Thrombosis and Hemostasis- ISTH*) кај пациенти лекувани со ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно, во споредба со пациенти кои примале АСК од 100 mg (погледнете ја Табела 8).

Во однос на примарниот исход на ефикасноста, користа забележана од употребата на ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно заедно со АСК од 100 mg еднаш дневно во споредба со АСК од 100 mg еднаш дневно била HR=0.89 (95% CI 0.7-1.1) кај пациенти  $\geq 75$ -годишна возраст (степен на инциденца: 6.3% наспроти 7.0%) и HR=0.70 (95% CI 0.6-0.8) кај пациенти <75-годишна возраст (3.6% наспроти 5.0%). Во однос на модифицираните големи крвавења според дефиницијата на Меѓународното Здружение за тромбоза и хемостаза (ISTH), забележаното зголемување на ризикот било HR=2.12 (95% CI 1.5-3.0) кај пациенти  $\geq 75$ -годишна возраст (5.2%

наспроти 2.5%) и HR=1.53 (95% CI 1.2-1.9) кај пациенти <75-годишна возраст (2.6% наспроти 1.7%).

Употребата на пантопразол 40 mg еднаш на ден, покрај антитромботични лекови во текот на испитувањето, кај пациенти кои немаат клиничка потреба за инхибитор на протонска пумпа, не покажале никаква корист во спречувањето на горните гастроинтестинални настани (т.е. збир на горно гастроинтестинално крварење, горен гастроинтестинален улкус или горна гастроинтестинална опструкција или перфорација); стапката на зачестеност на горните гастроинтестинални настани била 0,39 / 100 пациенти - години во групата со пантопразол 40 mg еднаш дневно и 0,44 / 100 пациенти- години во плацебо групата еднаш на ден.

**Табела 7: Резултати од ефикасноста во фаза III COMPASS**

Студиска популација	Пациенти со КАБ/ПАБ <sup>a)</sup>					
	Ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно (bid) во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9152		АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9126			
Дозирање	Пациенти со реакции (настани)	КМ %	Пациенти со реакции (настани)	КМ %	HR (95% CI)	р-вредност <sup>b)</sup>
Мозочен удар, миокарден инфаркт (МИ) или кардиоваскуларна (КВ) смрт	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p = 0.00004*
- Мозочен удар	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p = 0.00006
- Миокарден инфаркт (МИ)	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p = 0.14458
- Кардиоваскуларна (КВ) смрт	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p = 0.02053
Смртност од сите причини	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
Акутна исхемија на екстремитетите	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

a) анализа на популација планирана за лекување, примарни анализи

b) наспроти АСК од 100 mg; лог на рангот на р-вредноста

Студиска популација	Пациенти со КАБ/ПАБ <sup>a)</sup>				
Дозирање	Ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно (bid) во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9152		АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9126		
	Пациенти со реакции (настани)	КМ %	Пациенти со реакции (настани)	КМ %	HR (95% CI) p-вредност <sup>b)</sup>

\* Намалувањето во примарниот исход на ефикасноста статистички забележал супериорност.

bid: двапати дневно; CI: интервал на доверливост; КМ%: проценки според Каплан-Мејер за кумулативната инциденца на ризик, калкулирана на 900 дена; КВ: кардиоваскуларен; МИ: миокарден инфаркт; od: еднаш дневно.

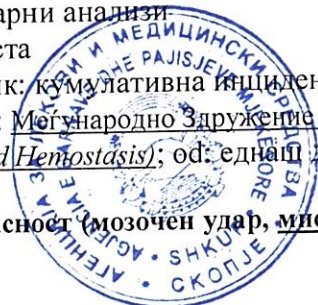
Табела 8: Резултати од безбедноста во фаза III COMPASS

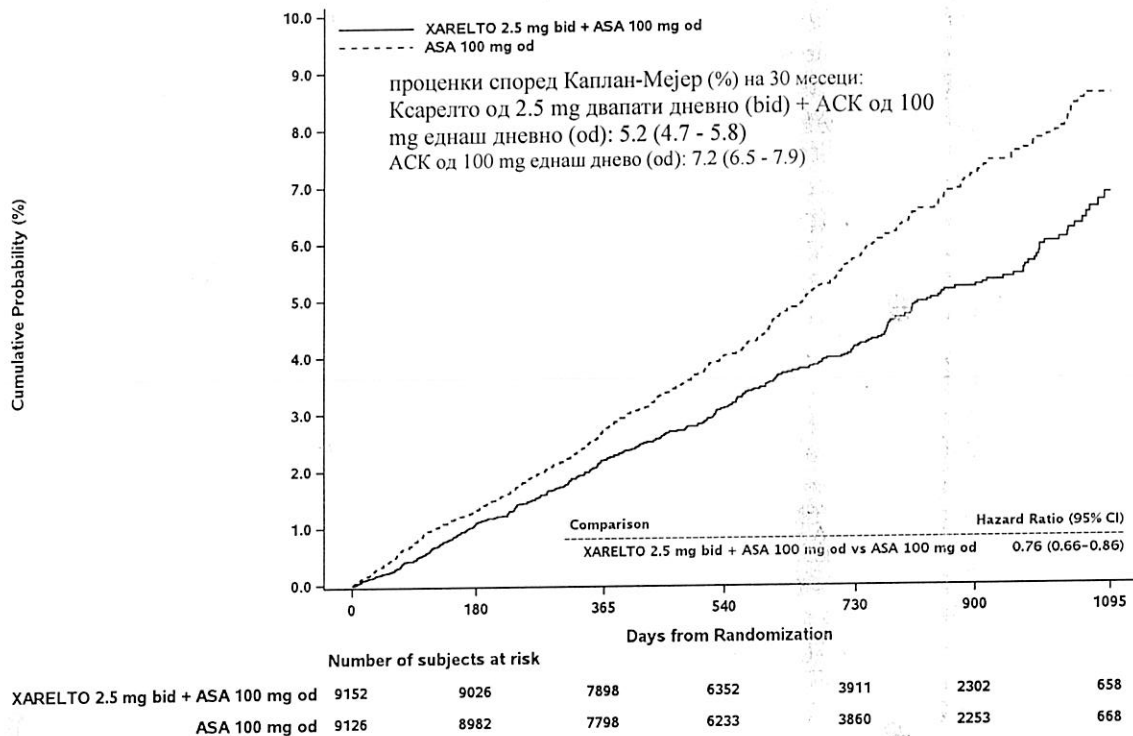
Студиска популација	Пациенти со КАБ/ПАБ <sup>a)</sup>		
Дозирање	Ривароксабан од 2.5 mg двапати дневно (bid) во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9152 (Кум.ризик %)	АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9126 (Кум.ризик %)	Степен на ризик (95 % CI) p-вредност <sup>b)</sup>
Модифицирани големи крвавења според ISTH	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- Големо крвавење со фатални последици	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- Симптоматско крвавење во критичниот орган (без фатални последици)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- Крвавење во просторот на хируршкиот зафат за кое е потребна реоперација (не-фатално, не во критичниот орган)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119

Студиска популација	Пациенти со КАБ/ПАБ <sup>a)</sup>		
	Ксарелто од 2.5 mg двапати дневно (bid) во комбинација со АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9152n (Кум.ризик %)	АСК од 100 mg еднаш дневно (od) N=9126 n (кум.ризик %)	Степен на ризик (95 % CI)  p-вредност <sup>b)</sup>
- Крвавење што доведува до хоспитализација (не-фатално, не во критичниот орган, не е потребна реоперација)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001
- Со пренокување	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- Без пренокување	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
Големо гастроинтестинално крвавење	• 140 (2.0%)	• 65 (1.1%)	• 2.15 (1.60;2.89) p < 0.0000 1
Големо интракранијално крвавење	• 28 (0.4%)	• 24 (0.3%)	• 1.16 (0.67;2.00) p = 0.5985 8

a) анализа на популација планирана за лекување, примарни анализи  
b) наспроти АСК од 100 mg; лог на рангот на p-вредноста bid: двапати дневно; CI: интервал на доверливост; Кум.ризик: кумулативна инциденца на ризик (проценки според Каплан-Мејер) на 30 месеци; ISTH: Меѓународно Здружение за тромбоза и хемостаза (ang. International Society on Thrombosis and Hemostasis); od: еднаш дневно.

**Слика 2: Време до прва појава на примарна исход на ефикасност (мозочен удар, миокарден инфаркт, кардиоваскуларна смрт) во COMPASS**





Bid: двапати дневно; od: еднаш дневно; CI: интервал на доверливост

Пациенти по неодамнешна процедура за ревакуларизација на долниот екстремитет поради симптоматска ПАБ

Во главна фаза III, двојно слепа студија **VOYAGER PAD**, 6.564 пациенти по неодамнешната успешна процедура за ревакуларизација на долниот екстремитет (хируршки или ендоваскуларни, вклучително и хибридни процедури) поради симптоматска ПАБ биле рандомизирани во една од двете антиромботични групи за третман: ривароксабан 2,5 mg двапати дневно во комбинација со АСК 100 mg еднаш дневно или само АСК 100 mg еднаш дневно, на начин 1:1. На пациентите им беше дозволено дополнително да примаат стандардна доза на клопидогрел еднаш дневно во период до 6 месеци. Целта на студијата беше да се демонстрира ефикасноста и безбедноста на ривароксабан плус АСК за спречување на миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар, КВ смрт, акутна исхемија на екстремитетите или голема ампутација од васкуларна етиологија кај пациенти по неодамнешна успешна процедура за ревакуларизација на долните екстремитети поради до симптоматска ПАБ. Пациенти на возраст од  $\geq 50$  години со документирана умерена до тешка симптоматска атеросклеротична ПАБ на долните екстремитети, потврдена со следново: клинички (т.е. функционални ограничувања), анатомски (т.е. имџинг доказ за дистална ПАБ до надворешната илијачна артерија) и хемодинамски (глужд-брахијален индекс [ГБИ]  $\leq 0,80$  или прст-брахијален индекс [ПБИ]  $\leq 0,60$  за пациенти без претходна историја на ревакуларизација на екстремитетите или ГБИ  $\leq 0,85$  или ПБИ  $\leq 0,65$  за пациенти со претходна историја на ревакуларизација на екстремитетите. Пациенти на кои им е потребна двојна антиромбоцитна терапија за  $> 6$  месеци, или која било дополнителна антиромбоцитна терапија освен АСК и клопидогрел, или орална антикоагулантна терапија, како и пациенти со историја на интракранијално крварење, мозочен удар или ТИА, или пациенти со eGFR  $< 15$  mL/min беа исклучени.

Просечното времетраење на следењето беше 24 месеци, а максималното следење беше 4,1 година. Просечната возраст на вклучените пациенти беше 67 години, а 17% од популацијата на пациенти беа > 75 години. Просечното време од процедурата на индексна ревакуларизација до почетокот на студискиот третман беше 5 дена кај целокупната популација (6 дена по хируршката и 4 дена по ендовакуларната ревакуларизација вклучувајќи хибридни процедури). Свкупно, 53,0% од пациентите примиле краткорочна терапија со клопидогрел со просечно времетраење од 31 ден. Според протоколот на студијата, третманот во студијата треба да се започне што е можно поскоро, но не подоцна од 10 дена по успешната соодветна процедура за ревакуларизација и откако ќе се постигне хемостаза.

Ривароксабан 2,5 mg два пати на ден во комбинација со АСК 100 mg еднаш дневно беше супериорен во намалувањето на примарниот свкупен исход на миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар, КВ смрт, акутна исхемија на екстремитетите и голема ампутација од васкуларна етиологија во споредба само со АСК (види Табела 9). Примарниот безбедносен исход на големото ТИМ1 крварење беше зголемен кај пациенти третирани со ривароксабан и АСК, без зголемување на фатално или интракранијално крварење (види Табела 10).

Резултатите за секундарната ефикасност беа тестирани по претходно одреден, хиерархиски редослед (види Табела 9).

Табела 9: Резултати на ефикасност на Табела 9: Резултати на ефикасност од фаза III VOYAGER PAD од фаза III

Студиска популација	Пациенти по неодамнешни процедури за ревакуларизација на долниот екстремитет поради симптоматска ПАБ <sup>a)</sup>		
Дозирање	Ривароксабан 2,5 mg bid комбинација со АСК 100 mg od N=3,286 n (Кум. ризик %) <sup>c)</sup>	АСК 100 mg od N=3.278 n (Кум. ризик %) <sup>c)</sup>	Сооднос на опасност (95% CI) <sup>d)</sup>
Примарен резултат на ефикасност <sup>b)</sup>	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 <sup>e)*</sup>
- МИ	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Исхемичен мозочен удар	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- КВ смрт	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Акутна исхемија на екстремитетите <sup>f)</sup>	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Голема ампутација на васкуларна етиологија	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Резултат на секундарна ефикасност			
Непланирана индексна ревакуларизација на екстремитетите заради рекурентна исхемија на екстремитетите	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 <sup>e)*</sup>

Хоспитализација поради коронарна или периферна причина (или долните екстремитети) од тромботична природа	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 <sup>e)*</sup>
Смртност од сите причини	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
ВТЕ настани	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a), Примарни анализи на intention to treat analysis set; според ICAC

b) севкупен исход од МИ, исхемичен мозочен удар, КВ смрт (КВ смрт и непозната причина за смрт), ALI и голема ампутиација од васкуларна етиологија

c) се разгледува само првото појавување на исходниот настан што се анализира во рамките на опсегот на податоци од субјектот

d) HR (95% CI) се заснова на Cox proportional hazards model, стратификуван според типот на процедурата и употребата на клопидогрел со третман како единствена коваријанта.

e) Едностраната p-вредност се заснова на log-rank test стратификуван според типот на процедурата и употребата на клопидогрел со третман како фактор.

f) акутната исхемија на екстремитетите е дефинирана како ненадејно значително влошување на перфузијата на екстремитетите, или нов пулсен дефицит или е потребна терапевтска интервенција (т.е. тромболиза или тромбектомија или итна ревакуларизација) и доведува до хоспитализација

\* Намалувањето на исходот на ефикасноста беше статистички супериорно.

ALI: акутна исхемија на екстремитетите; bid: двапати дневно; od: еднаш дневно; CI: интервал на доверба; МИ: миокарден инфаркт; КВ: кардиоваскуларни; ICAC: Независен комитет за клиничко одлучување

Табела 10: Безбедносни резултати од VOYAGER PAD фаза III

Студиска популација	Пациенти по неодамнешни процедури за ревакуларизација на долниот екстремитет поради симптоматска ПАБ <sup>a)</sup>		
Дозирање	Ривароксабан 2,5 mg bid комбинација со АСК 100 mg od N=3,256 n (Кум. ризик %) <sup>c)</sup>	АСК 100 mg od N=3,248 n (Кум. ризик %) <sup>c)</sup>	Сооднос на опасност (95% CI) <sup>c)</sup> p-вредност <sup>d)</sup>
ТИМI големо крварење (CABG / не-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p=0.0695
- Фатално крварење	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
-Интракранијално крварење	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Очигледно крварење поврзано со пад на Hb > 5 g/dL / Hct > 15%	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)

ISTH големо крварење	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Фатално крварење	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Нефатално крварење од критичните органи	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
ISTH клинички релевантно не-големо крварење	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

- a) Безбедносна анализа (сите рандомизирани субјекти со најмалку една доза од испитуваниот лек).  
 ICAC: Независен комитет за клиничко одлучување  
 b)  $n$  = број на субјекти со настани,  $N$  = број на субјекти изложени на ризик, % =  $100 * n/N$ ,  $n/100$  p-години = однос на бројот на субјекти со инцидентни настани / кумулативно време на ризик  
 c) HR (95% CI) се заснова на Cox proportional hazards model, стратификуван според типот на процедурата и употребата на клопидогрел со третман како единствена коваријанта  
 d) Двостраната p-вредност се заснова на log-rank test стратификуван според типот на процедурата и употребата на клопидогрел со третман како фактор

#### Коронарна артериска болест со срцева слабост

Студијата COMMANDER HF вклучува 5.022 пациенти со срцева слабост и тешка коронарна артериска болест, по хоспитализација поради срцева слабост (HF engl. heart failure), кои биле случајно распоредени во една од двете групи на третман: една во која земале rivaroxaban 2,5 mg два пати на ден ( $N = 2.507$ ) и друга плацебо група ( $N = 2.515$ ). Вкупната средна должина на студијата била 504 дена. Пациентите морале да имаат симптоматска срцева слабост најмалку 3 месеци и лево вентрикуларна ежекциона фракција (LVEF)  $\leq 40\%$  во период од една година од вклучувањето. На почетокот од студијата, просечната ежекциона фракција била 34% (IQR: 28% - 38%) и 53% од испитаниците биле во NYHA класа III и IV (engl. New York Heart Association).

Анализата за примарната ефикасност (т.е. збир на смртност од сите причини, миокарден инфаркт или мозочен удар) не покажала статистички значајна разлика помеѓу групата со rivaroxaban 2,5 mg двапати на ден и плацебо со однос на ризик HR = 0,94 (95% CI 0,84-1,05),  $p = 0,270$ . За смртност од сите причини, не се покажала разлика во бројот на настани помеѓу rivaroxaban и плацебо групите (стапка на настани на 100 пациенти-години; 11,41 наспроти 11,63; HR: 0,98; 95% CI: 0,87 до 1,10;  $p = 0,743$ ). Настаните поврзани со миокарден инфаркт на 100 пациенти - години (rivaroxaban наспроти плацебо) биле 2,08 наспроти 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 до 1,08;  $p = 0,165$ ). За мозочен удар, стапката на настан на 100 пациенти-години биле 1,08 наспроти 1,62 (HR 0,66; 95% CI 0,47 до 0,95;  $p = 0,023$ ). Главниот безбедносен исход (т.е. збир на фатално крварење или крварење во критичен орган со потенцијална трајна инвалидност) се случило кај 18 пациенти (0,7%) кај група со rivaroxaban 2,5 mg два пати на ден и во 23 (0,9%) пациенти во плацебо група (HR = 0,80; 95% CI 0,43-1,49;  $p = 0,484$ ). Се покажало статистички значајно зголемување на ISTH големи крварења кај групата со rivaroxaban во споредба со плацебо групата (стапка на настани на 100 пациенти - години: 2,04 наспроти 1,21; HR 1,68; 95% CI: 1,18 до 2,39;  $p = 0,003$ ).

Резултатите од студијата COMPASS во подгрупата на пациенти со лесна и умерена срцева слабост биле слични на резултатите за целата популација во студијата. (видете го делот КАБ/ПАБ)

#### 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 агенција за лекови ја откажа обврската за поднесување на резултати од студии со Ксарелто во сите подгрупи на педијатриска популација во превенцијата на тромбоемболиски настани (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба)

## 5.2 Фармакокинетски својства

#### Апсорпција

Ривароксабан се апсорбира брзо со максимални концентрации ( $C_{max}$ ) што се појавуваат 2-4 часа по земањето на таблетата.

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

Фармакокинетиката на ривароксабан е речиси линеарна до околу 15 mg еднаш дневно. Во повисоки дози ривароксабан покажува ограничена апсорпција со намалена биорасположливост, заради растворливоста и намалена стапка на апсорпција со зголемување на дозата. Ова повеќе се забележува при земање на лекот на гладно отколку доколку лекот се зема со храна. 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 споредливи дози на ривароксабан.

#### Дистрибуција

Врзувањето за плазма протеините кај луѓето е високо, приближно 92% до 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, приближно 2/3 подлежи на метаболично разградување, каде половина од тоа се елиминира бубрежно, а другата половина се елиминира по фекален пат. Последната 1/3 од администрираната доза подлежи на директна бубрежна екскреција како непроменета активна супстанција во урината, воглавно преку активна бубрежна секреција. Ривароксабан се метаболизира преку CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независни механизми.

Оксидативната деградација на морфолинон и хидролиза на амидни врски се главните места на биотрансформација. Врз основа на ин витро испитувањата, ривароксабан е супстрат од транспортните протеини P-гр (P-гликопротеин) и Vcgr (резистентен протеин на рак на дојка).

Непроменетиот ривароксабан е најважното соединение во човечката плазма, без поголеми или активни присутни метаболити кои циркулираат. Со системски клиренс од околу 10 l/h, ривароксабан може да биде класифициран како супстанција со низок клиренс. По интравенска администрација на доза од 1 mg, полуживотот на елиминација е околу 4.5 часа. По орална администрација, елиминацијата има ограничена стапка на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата се појавува со терминални полуживоти од 5 до 9 часа кај млади лица и со терминални полуживоти од 11 до 13 часа кај постари.

### Посебни популации

#### *Пол*

Не постојат клинички релевантни разлики во фармакокинетиката и фармакодинамиката помеѓу машки и женски пациенти.

#### *Постара популација*

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 тежина*

Екстремности во телесната тежина (< 50 kg или > 120 kg) имаат само мало влијание на плазма концентрациите на ривароксабан (помалку од 25%). Не е потребно прилагодување на дозата.

#### *Меѓуетнички разлики*

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

#### *Хепатално оштетување*

Пациенти со цироза со лесно хепатално оштетување (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 со нивната здрава контролна група. Кај пациенти со цироза со умерено хепатално оштетување (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 оштетување.

Нема податоци за пациенти со тешко хепатално оштетување.

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).

#### Бубрежно оштетување

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; РТ пролонгацијата 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. Ксарелто се употребува со внимание кај пациенти кои имаат креатинин клиренс 15-29 ml/мин (види дел 4.4).

#### Фармакокинетички податоци кај пациенти

Кај пациенти кои примаат ривароксабан 2,5 mg двапати дневно за превенција на атеротромботични настани кај пациенти со АКС, геометриската средна концентрација (90% предвиден интервал) 2-4 часа и околу 12 часа по дозата (претставува максимални и минимални концентрации за време на интервалот на дозирање) била 47 (13-123) и 9.2 (4.4 - 18) µg/l, соодветно.

#### Фармакокинетичка/фармакодинамична врска

Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност (ФК/ФД) помеѓу плазматските концентрации на 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<sub>max</sub>. За РТ, линеарниот прекинувачки модел генерално подобро ги опишува 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 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 не се утврдени во индикациите АКС и КАБ / ПАБ кај деца и адолесценти до 18 години.



### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

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 репродуктивна токсичност.

Ефектите забележани во студии на дозно-повторувана токсичност се должат главно на потенцираното фармакодинамско дејство на ривароксабан. Кај стаорци, забележани се зголемени вредности на IgG и IgA 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, хепатални мултипли светло обоени 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 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 жолт (E 172)

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

3 години.

Скршени таблети

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

### 6.4 Посебни предупредувања за чување

Нема посебни услови на чување.

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

PP/Алуминиумска блистер фолија во картонски пакувања со 56 филм-обложени таблети.

### 6.6 Посебни предупредувања при отстранување и друго ракување

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 2,5 mg.

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

#### **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**

15-3418/14

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

03.10.2014

#### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули 2025



