ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Xerdoxo – Ксердоксо 15 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 15 mg ривароксабан.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета
Ксердоксо филм-обложените таблети од 15 mg се црвеникаво портокалови до кафено портокалови, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети со ознака 15 на едната страна на таблетата.
Димензии: дијаметар од приближно 6,5 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

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

Третман на длабока венска тромбоза (ДВТ) и пулмонална емболија (ПЕ) и спречување на рекурентни ДВТ и ПЕ кај возрасни. (Погледнете во точка 4.4 за хемодинамски нестабилни пациенти со ПЕ.)

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање
Превенција на мозочен удар и системска емболија
Препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно, што е исто така и максималната препорачана доза.

Терапијата со лекот Ксердоксо треба да се продолжи на подолг рок, доколку користа од спречување на мозочен удар и системска емболија го надминува ризикот од крварење (погледнете во точка 4.4).

Доколку се пропушти доза, пациентот треба да го земе лекот Ксердоксо веднаш и следниот ден да продолжи со внесувањето еднаш дневно како што е препорачано. Дозата не треба да се удвои во еден ист ден за да се надомести пропуштената доза.

Третман на ДВТ, третман на ПЕ и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ
Препорачаната доза за почетен третман на акутни ДВТ или ПЕ е 15 mg два пати на ден во првите три недели, проследена со доза од 20 mg еднаш дневно за континуиран третман и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ.

Кратко времетраење на терапијата (најмалку 3 месеци) треба да се земе предвид кај пациенти со ДВТ или ПЕ предизвикани од големи ризик фактори што се минливи (т.е. неодамнешни големи операции или траума). Подолго времетраење на терапијата треба да се земе предвид кај

пациенти со испровоцирани ДВТ или ПЕ, кои не се поврзани со поголеми фактори на преоден ризик, неиспровоцирани ДВТ или ПЕ или историја на повторливи ДВТ или ПЕ.

Кога е индицирана подолготрајна терапија за спречување на повторливи ДВТ и ПЕ (по завршување на најмалку 6 месеци терапија за ДВТ или ПЕ), препорачаната доза е 10 mg еднаш дневно. Кај пациенти за кои се смета дека имаат висок ризик од повторување на ДВТ или ПЕ, како што се оние со комплицирани коморбидитети, или кои имаат развиено повторливи ДВТ или ПЕ при подолготрајната превенција со лекот Ксердоксо со доза од 10 mg еднаш дневно, треба да се земе предвид користење на доза на лекот Ксердоксо од 20 mg еднаш дневно.

Времетраењето на терапијата и изборот на дозата треба да се индивидуализираат за секој пациент по внимателна проценка на користа од третманот во споредба со ризикот од крварење (погледнете во точка 4.4).

	Временски период	**Распоред на дозирање**	**Вкупна дневна доза**
Третман и превенција на повторливи ДВТ и ПЕ	1 - 21 ден	15 mg два пати на ден	30 mg
	Ден 22 и понатаму	20 mg еднаш на ден	20 mg
Превенција на повторливи ДВТ и ПЕ	По завршување на најмалку 6 месеци терапија за ДВТ или ПЕ	10 mg еднаш на ден или 20 mg еднаш на ден	10 mg или 20 mg

Доколку се пропушти доза во текот на фазата на лекување со доза од 15 mg два пати на ден (1 - 21 ден), пациентот треба веднаш да го земе лекот Ксердоксо за да обезбеди внес на 30 mg од лекот Ксердоксо на ден. Во овој случај, наеднаш може да се земат две таблети од 15 mg. Наредниот ден пациентот треба да продолжи со редовнато земање на дозата од 15 mg два пати на ден, во согласност со препораките.

Ако се пропушти доза во текот на фазата на лекување со користење на еднаш дневно дозирање, пациентот треба веднаш да го земе лекот Ксердоксо и да продолжи следниот ден со внесувањето еднаш дневно, како што е препорачано. Не треба да се земе двојна доза во еден ист ден за да се надомести пропуштената доза.

Префрлање од терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) на терапија со лекот Ксердоксо
За пациенти лекувани за превенција на мозочен удар и системска емболија, третманот со ВКА треба да биде запрен и терапијата со лекот Ксердоксо треба да се започне кога меѓународниот нормализиран однос (INR) ќе биде ≤ 3.0.
Кај пациенти третирани за ДВТ, ПЕ и превенција на рекуренца, третманот со ВКА треба да биде запрен и терапијата со лекот Ксердоксо треба да се започне откако INR ќе биде ≤2,5.
При префрлање на пациенти од третман со ВКА на третман со лекот Ксердоксо, вредноста на INR лажно ќе се покачи по внесот на лекот Ксердоксо. INR не е валиден за мерење на антикоагулантното дејство на лекот Ксердоксо и затоа не треба да се користи (погледнете во точка 4.5).

Префрлање од терапија со лекот Ксердоксо на терапија со антагонисти на витамин К (ВКА)
Постои потенцијал за несоодветна антикоагулација за време на преминот од лекот Ксердоксо на ВКА. Треба да се обезбеди соодветна континуирана антикоагулација при секое преминување кон алтернативен антикоагуланс. Треба да се напомене дека лекот Ксердоксо може да придонесе за покачен INR.
Кај пациенти кои се префрлаат од лекот Ксердоксо на ВКА, ВКА треба да се дава истовремено се додека INR не е ≥ 2,0. Во првите два дена од периодот на префрлање, треба да се користи вообичаеното почетно дозирање на ВКА, проследено со дозирање на ВКА во согласност со INR тестирањето. Додека пациентите се на истовремена терапија со лекот Ксердоксо и ВКА , INR не треба да се тестира порано од 24 часа од претходната доза, туку пред следната доза на лекот Ксердоксо. Откако лекот Ксердоксо ќе се повлече од употреба, INR тестирањето може да

се изврши со доверливост откако ќе изминат најмалку 24 часа од последната доза (погледнете во точките 4.5 и 5.2).

Префрлање од терапија со парентерални антикоагуланси на терапија со лекот Ксердоксо
За пациенти кои што примаат парентерален антикоагуланс, парентералниот антикоагуланс треба да се повлече и да се започне со третман со лекот Ксердоксо 0 до 2 часа пред предвиденото време на следната администрација на парентералниот лек (на пр. хепарини со мала молекуларна тежина) или во моментот на прекин на терапијата на континуирано администрираниот парентерален лек (на пр. интравенозен нефракциониран хепарин).

Префрлање од терапија со лекот Ксердоксо на терапија со парентерални антикоагуланси
Прекинете ја терапијата со лекот Ксердоксо и дајте ја првата доза на парентералниот антикоагуланс во моментот кога би требало да се земе следната доза на лекот Ксердоксо.

Посебни популации

Ренално нарушување
Ограничените клинички податоци за пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс од 15 - 29 ml/мин) покажуваат дека концентрацијата на ривароксабан во плазмата е значително зголемена. Затоа, лекот Ксердоксо треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти. Употребата не се препорачува кај пациенти со креатинин клиренс <15 ml/мин (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Кај пациенти со умерено (креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин) или тешко (креатинин клиренс од 15-29 ml/мин) ренално нарушување се применуваат следниве препораки за дозирање:

- За превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, препорачаната доза е 15 mg еднаш на ден (погледнете во точка 5.2).

- За третман на ДВТ, третман на ПЕ и спречување на повторливи ДВТ и ПЕ: пациентите треба да бидат третирани со доза од 15 mg два пати на ден во текот на првите 3 недели. Потоа, кога препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно, треба да се земе предвид намалување на дозата од 20 mg еднаш дневно на 15 mg еднаш дневно, ако проценетиот ризик од крварење на пациентот го надминува ризикот од повторливи ДВТ и ПЕ. Препораката за употреба на доза од 15 mg се заснова на фармакокинетско моделирање и не е проучена во ова клиничко испитување (погледнете во точките 4.4, 5.1 и 5.2).
  Кога препорачаната доза ќе биде 10 mg еднаш дневно, не е потребно прилагодување на дозата во однос на препорачаната доза.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно ренално нарушување (креатинин клиренс од 50 - 80 ml/мин) (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување
Лекот Ксердоксо е контраиндициран кај пациенти со хепатално заболување поврзано со коагулопатија и клинички значаен ризик од крварење, вклучувајќи циротични пациенти од Child Pugh класа B и C (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

Постара популација
Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 5.2)

Телесна тежина
Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 5.2)

Пол
Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 5.2)

Педијатриска популација
Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан кај деца на возраст од 0 до 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци. Затоа, лекот Ксердоксо не се препорачува за употреба кај деца на возраст под 18 години.

Пациенти кои подлежат на кардиоверзија
Лекот Ксердоксо може да се иницира или продолжи кај пациенти кај кои е потребна кардиоверзија. За кардиоверзија водена преку трансезофагеален ехокардиограм (TEE) кај пациенти кои претходно не биле третирани со антикоагуланси, третманот со лекот Ксердоксо треба да се започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата за да се обезбеди соодветна антикоагулација (погледнете во точките 5.1 и 5.2). За сите пациенти, треба да се побара потврда пред кардиоверзијата дека пациентот го земал лекот Ксердоксо како што е препишано. Одлуките за започнување и времетраење на третманот треба да ги земат во предвид постојните препораки за антикоагулантен третман кај пациенти кои подлежат на кардиоверзија.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои подлежат на PCI (перкутана коронарна интервенција) со поставување на стент
Постои ограничено искуство со употребата на намалена доза од 15 mg ривароксабан еднаш дневно (или 10 mg ривароксабан еднаш дневно кај пациенти со умерено ренално нарушување (креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин)], како додаток на инхибитор на P2Y12, со максимално траење од 12 месеци кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација на кои им се потребни перорални антикоагуланси и подлежат на PCI со поставување на стент (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Начин на употреба
Лекот Ксердоксо е наменет за перорална употреба.
Таблетите треба да се земаат со храна (погледнете во точка 5.2).

Дробење на таблетите
За пациенти кои не се во состојба да голтнат цели таблети, таблетата Ксердоксо може да биде раздробена и смешана со вода или пире од јаболка веднаш пред употребата и да се администрира перорално. После администрацијата на раздробената филм-обложена таблета Ксердоксо од 15 mg или 20 mg, дозата треба веднаш да биде проследена со храна.
Раздробената таблета Ксердоксо, исто така, може да се даде преку гастрична сонда (погледнете во точка 5.2 и 6.6).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Активно клинички значајно крварење.

Лезија или состојба, доколку се смета дека е значаен ризик за големо крварење. Тука може да бидат вклучени сегашен или неодамнешен гастроинтестинален улкус, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење, неодамнешна повреда на мозокот или 'рбетниот столб, неодамнешна операција на мозокот, спиналла или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или сомнителни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.

Истовремен третман со било кој друг антикоагуланс, на пример, нефракциониран хепарин (UFH), хепарини со мала молекуларна тежина (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.), перорални антикоагуланси (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан, итн.), освен под специфични околности на префрлување на антикоагулантна терапија (погледнете во точка 4.2) или кога UFH се дава во дози неопходни за одржување на

отворен централен венски или артериски катетер (погледнете во точка 4.5).

Хепатално заболување поврзано со коагулопатија и клинички релевантен ризик од крварење, вклучувајќи циротични пациенти со Child Pugh класа B и C (погледнете во точка 5.2).

Бременост и доење (погледнете во точка 4.6).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Се препорачува клинички надзор во согласност со антикоагулантната пракса во текот на целиот период на лекување.

Ризик од хеморагија

Како и кај другите антикоагуланси, пациентите кои ги земаат лекот Ксердоксо треба внимателно да се следат за појава на знаци на крварење. Се препорачува лекот да се користи со претпазливост во услови на зголемен ризик од хеморагија. Администрацијата на лекот Ксердоксо треба да се прекине доколку се појави тешка хеморагија (погледнете во точка 4.9).

Во клиничките студии, мукозни крварења (т.е. епистакса, гингивална, гастроинтестинална, генитоуринарна хеморагија, вклучувајќи и абнормално вагинално или зголемено менструално крварење) и анемија почесто се забележуваат за време на долготрајниот третман со ривароксабан, во споредба со третманот со ВКА. Така, покрај соодветниот клинички надзор, лабораториското тестирање на хемоглобин/хематокрит може да биде од полза за да се открие невидливото крварење и да се измери клиничкото значење на видливото крварење, како што се смета за соодветно.

Неколку подгрупи на пациенти, како што е детално опишано подолу, се изложени на зголемен ризик од крварење. По започнување на третманот овие пациенти треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на компликации поради крварењето и анемија (погледнете во точка 4.8). Секој необјаснет пад на хемоглобинот или крвниот притисок треба да биде знак за пронаоѓање на местото на крварење.

Иако при третманот со ривароксабан не е потребно рутинско следење на изложеноста, мерењето на нивоата на ривароксабан со калибрирана квантитативна анализа на анти-фактор Ха може да биде корисно во исклучителни ситуации кога податоците за изложеноста на ривароксабан може да помогнат како информација при носењето на клинички одлуки, на пример, предозирање и итна операција (погледнете во точките 5.1 и 5.2).

Ренално нарушување

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <30 ml/мин), нивото на ривароксабан во плазмата може значително да се зголеми (во просек за 1,6 пати) што може да доведе до зголемен ризик од крварење. Лекот Ксердоксо треба да се користи со претпазливост кај пациенти со креатинин клиренс од 15 - 29 ml/мин. Употребата не се препорачува кај пациенти со креатинин клиренс <15 ml/мин (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Лекот Ксердоксо треба да се користи со претпазливост кај пациенти со ренално нарушување кои примаат истовремено и други лекови кои ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата (погледнете во точка 4.5).

Интеракција со други лекови

Употребата на лекот Ксердоксо не се препорачува кај пациенти кои се на истовремена системска терапија со азолни антимикотици (како што се кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или инхибитори на ХИВ протеаза (на пр. ритонавир). Овие активни супстанции се силни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и затоа можат да ги зголемат плазматските концентрации на ривароксабан до клинички значајна мера (во просек за 2,6 пати) што може да доведе до зголемен ризик од крварење (погледнете во точка 4.5).

Треба да се внимава ако пациентите се третираат истовремено со лекови кои влијаат на хемостазата, како што се нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ), ацетилсалицилна киселина и инхибитори на агрегација на тромбоцити или селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs), и инхибитори на повторно преземање на серотонин и норепинефрин (SNRIs). За пациенти со ризик од улцеративно гастроинтестинално заболување, може да се земе во предвид соодветна профилактична терапија (погледнете во точка 4.5).

Други ризик фактори за појава на хеморагија
Како и со другите антитромботици, ривароксабан не се препорачува кај пациенти со зголемен ризик од крварење, како што се:
- вродени или стекнати нарушувања на крварењето
- неконтролирана тешка артериска хипертензија
- други гастроинтестинални заболувања без активна улцерација што може потенцијално да доведат до компликации предизвикани од крварење (на пр. воспалително заболување на цревата, езофагитис, гастритис и гастроезофагеална рефлуксна болест)
- васкуларна ретинопатија
- бронхиектазија или историја на пулмонално крварење

Пациенти со карцином
Кај пациентите со малигни заболувања може истовремено да се зголемен ризикот од крварење и тромбоза. Индивидуалниот бенефит од анти-тромботична терапија треба да се процени во однос на ризикот за крварење кај пациенти со активен карцином во зависност од локацијата на карциномот, антинеопластичната терапија и стадиумот на болеста. Карциноми лоцирани во гастроинтестиналниот или генитоуринарниот тракт се асоцирани со зголемен ризик за крварење за време на терапијата со ривароксабан. Кај пациенти со малигни неоплазми и со висок ризик за крварење, употребата на ривароксабан е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Пациенти со протетски залистоци
Ривароксабан не треба да се користи за тромбопрофилакса кај пациенти кои неодамна биле подложени на замена на аортна валвула со катетер (TAVR). Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не биле испитувани кај пациенти со протетски срцеви залистоци; Поради тоа, не постојат податоци за поддршка на тврдењето дека ривароксабан обезбедува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. Кај овие пациенти третманот со ривароксабан не се препорачува.

Пациенти со антифосфолипиден синдром
Пероралните антикоагуланси со директно дејство (DOACs), вклучувајќи го и ривароксабан, не се препорачуваат за употреба кај пациенти со историја на тромбоза на кои им е дијагностициран антифосфолипиден синдром. Особено кај пациенти кои се тројно позитивни (за лупус антикоагуланс, антикардиолипински антитела и анти-бета 2-гликопротеин I антитела), третманот со DOACs може да биде поврзан со зголемени стапки на повторливи тромботични настани споредено со терапијата со антагонисти на витамин К.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои се подложени на PCI со поставување на стент.
Клиничките податоци се достапни од една интервентна студија со примарна цел да се процени безбедноста кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои се подложени на PCI со поставување на стент. Податоците за ефикасноста кај оваа популација се ограничени (погледнете во точките 4.2 и 5.1). Нема достапни податоци за пациентите со историја на мозочен удар/минлив исхемичен напад (TIA).

Хемодинамски нестабилни пациенти со ПЕ или пациенти на кои им е потребна тромболиза или белодробна емболектомија
Лекот Ксердоксо не се препорачува како алтернатива на нефракциониран хепарин кај пациенти со белодробна емболија кои се хемодинамски нестабилни или можат да добијат тромболиза или

белодробна емболектомија, поради тоа што безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени во овие клинички ситуации.

Спинална/епидурална анестезија или пункција

Кога се користи невраксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антитромботични лекови за спречување на тромбоемболични компликации се изложени на ризик од развој на епидурален или спинален хематом што може да доведе до долготрајна или трајна парализа. Ризикот од овие настани може да се зголеми со постоперативна употреба на епидурални катетри или истовремена употреба на лекови кои влијаат на хемостазата. Ризикот може исто така да се зголеми со трауматска или повторена епидурална или спинална пункција. Пациентите треба често да се следат за појава на знаци и симптоми на невролошко нарушување (на пр. вкочанетост или слабост на нозете, дисфункција на дебелото црево или мочниот меур). Доколку се забележи невролошко компромитирање, неопходна е итна дијагностика и третман. Пред невроаксијалната интервенција, лекарот треба да ја земе предвид потенцијалната корист наспроти ризикот кај пациентите на антикоагулантна терапија или кај пациенти кои треба да бидат поставени на антикоагулантна терапија заради тромбопрофилакса. Нема клиничко искуство со употреба на дозата од 15 mg ривароксабан во овие ситуации.

За да се намали потенцијалниот ризик од крварење поврзан со истовремената употреба на ривароксабан и невраксијална (епидурална / спинална) анестезија или спинална пункција, треба да се земе предвид фармакокинетскиот профил на ривароксабан. Поставувањето или отстранувањето на епидуралниот катетер или лумбалната пункција најдобро се изведува кога ќе се процени дека антикоагулантното дејство на ривароксабан е мало. Сепак, точното времетраење за да се постигне доволно ниско антикоагулантно дејство кај секој пациент не е познато и треба да се измери во однос на итноста на дијагностичката процедура.

За отстранување на епидурален катетер и засновано врз општите фармакокинетски карактеристики, најмалку 2-пати зголемен полуживот, треба да изминат најмалку 18 часа кај помлади пациенти и 26 часа кај постари пациенти по последната администрација на ривароксабан (погледнете во точка 5.2). По отстранувањето на катетерот, треба да изминат најмалку 6 часа пред да се земе следната доза на ривароксабан.

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

Препораки за дозирање пред и по инвазивни процедури и хируршка интервенција

Доколку е потребна инвазивна постапка или хируршка интервенција, дозата на лекот Ксердоксо од 15 mg треба да се повлече најмалку 24 часа пред интервенцијата, доколку е можно и врз основа на клиничката проценка на лекарот. Доколку постапката не може да се одложи, зголемениот ризик од крварење треба да се процени во споредба со ургентноста на интервенцијата.

Лекот Ксердоксо треба повторно да се иницира што е можно поскоро по инвазивната постапка или хируршката интервенција, доколку тоа го дозволува клиничката состојба и била утврдена соодветна хемостаза, како што одредил лекарот што го спроведува третманот (погледнете во точка 5.2).

Постара популација

Зголемувањето на возраста може да го зголеми ризикот од хеморагија (погледнете во точка 5.2).

Дерматолошки реакции

Сериозни реакции на кожата, вклучувајќи и Стивенс-Џонсонов синдром/токсична епидермална некролиза и синдром на DRESS, биле пријавени за време на пост-маркетиншкото следење во однос на употребата на ривароксабан (погледнете во точка 4.8). Се чини дека пациентите се изложени на најголем ризик за овие реакции рано на почеток на терапијата: почетокот на реакцијата во повеќето случаи се појавува во текот на првите недели од третманот. Терапијата со ривароксабан треба да се прекине при првото појавување на сериозен осип на кожата (на пр., осип што се шири, интензивен исип и/или плускавци) или било кој друг знак на

хиперсензитивност поврзан со мукозни лезии.

Важни информации за ексципиенсите
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на филм-обложена таблета, што значи дека во суштина е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

CYP3A4 и P-gp инхибитори
Коадминистрацијата на ривароксабан со кетоконазол (400 mg еднаш на ден) или ритонавир (600 mg два пати на ден) довела до 2,6 кратно / 2,5 кратно зголемување на средната AUC на ривароксабан и 1,7 кратно / 1,6 кратно зголемување на средната C_{max} на ривароксабан, со значително зголемување на фармакодинамските дејства што може да доведе до зголемен ризик од крварење. Затоа, не се препорачува употреба на лекот Ксердоксо кај пациенти кои се на истовремена системска терапија со азолни антимикотици како што се кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посиконазол или инхибитори на ХИВ протеаза. Овие активни супстанции се силни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp (погледнете во точка 4.4).

Активните супстанции кои силно го инхибираат само еден од патиштата за елиминација на ривароксабан, или CYP3A4 или P-gp, се очекува да ги зголемат концентрациите на ривароксабан во плазмата во помала мера. Кларитромицин (500 mg двапати на ден), на пример, што се смета за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен P-gp инхибитор, довел до 1,5 кратно зголемување на средната AUC на ривароксабан и 1,4 кратно зголемување на C_{max}. Интеракцијата со кларитромицин веројатно не е клинички важна кај повеќето пациенти, но може да биде потенцијално значајна кај пациенти со висок ризик. (За пациенти со ренално нарушување: погледнете во точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пати на ден), што умерено ги инхибира CYP3A4 и P-gp, довел до 1,3 кратно зголемување на средните AUC и C_{max} на ривароксабан. Интеракцијата со еритромицин веројатно не е клинички значајна кај повеќето пациенти, но може да биде потенцијално значајна кај пациенти со висок ризик. Кај индивидуи со благо ренално нарушување еритромицин (500 mg три пати на ден) довел до 1,8 кратно зголемување на средната AUC на ривароксабан и 1,6 кратно зголемување на C_{max} во споредба со индивидуи со нормална функција на бубрезите. Кај субјекти со умерено ренално нарушување, еритромицин довел до 2,0 кратно зголемување на средната AUC на ривароксабан и 1,6 кратно зголемување на C_{max}, во споредба со пациентите со нормална функција на бубрезите. Ефектот на еритромицин е адитивен на ефектот на реналното нарушување (погледнете во точка 4.4).

Флуконазол (400 mg еднаш на ден), кој се смета за умерен инхибитор на CYP3A4, довел до 1,4 кратно зголемување на средната AUC на ривароксабан и 1,3 кратно зголемување на средната C_{max}. Интеракцијата со флуконазол веројатно не е клинички значајна кај повеќето пациенти, но може да биде потенцијално значајна кај пациенти со висок ризик. (За пациенти со ренално нарушување: погледнете во точка 4.4).

Со оглед на ограничените клинички податоци што се достапни за дронедарон, коадминистрацијата со ривароксабан треба да се избегне.

Антикоагуланси
После комбинирана администрација на еноксапарин (единечна доза од 40 mg) со ривароксабан (единечна доза од 10 mg), забележано е адитивно дејство на активност на анти-фактор Ха без никакви дополнителни дејства врз тестовите за згрутчување (PT, aPTT). Еноксапарин не влијае на фармакокинетиката на ривароксабан.
Поради зголемениот ризик од крварење, треба да се внимава доколку пациентите се третираат истовремено со било какви други антикоагуланси (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

НСАИЛ/инхибитори на тромбоцитна агрегација

Не е забележано клинички значајно пролонгирање на времето на крварење по истовремена администрација на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Сепак, може да има лица со поизразен фармакодинамски одговор.
Не се забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции кога ривароксабан бил коадминистриран со доза на ацетилсалицилна киселина од 500 mg.
Клопидогрел (доза на оптоварување од 300 mg проследена со доза на одржување од 75 mg) не покажал фармакокинетска интеракција со ривароксабан (15 mg), но релевантно зголемување на времето на крварење било забележано кај една подгрупа на пациенти што не било во корелација со агрегацијата на тромбоцити, P-селектин или нивоата на рецептор GPIIb/IIIa.
Треба да се внимава доколку пациентите се третираат истовремено со НСАИЛ (вклучувајќи ацетилсалицилна киселина) и инхибитори на тромбоцитна агрегација, затоа што овие лекови обично го зголемуваат ризикот од крварење (погледнете во точка 4.4).

Селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs) и инхибитори на повторно преземање на серотонин и норепинефрин SSRIs/SNRIs
Како и со другите антикоагуланси, постои можност пациентите да бидат изложени на зголемен ризик од крварење во случај на истовремена употреба со SSRI или SNRI, заради нивното пријавено дејство врз тромбоцитите. Кога се користат истовремено во клиничката програма на ривароксабан, во сите третирани групи биле забележани повисоки нумерички стапки на обемно или необемно клинички значајно крварење.

Варфарин
При префрлањето на пациентите од терапија со антагонистот на витамин К варфарин (INR 2.0 до 3,0) на терапија со ривароксабан (20 mg) или од терапија со ривароксабан (20 mg) на терапија со варфарин (INR 2,0 до 3,0) протромбинското време/INR (Неопластин) било зголемено со стапка што била повеќе од адитивна (може да се забележат индивидуални вредности на INR до 12), додека ефектите врз aPTT, инхибицијата на активноста на факторот Ха и на ендогенскиот тромбински потенцијал биле адитивни.
Доколку е пожелно да се тестираат фармакодинамските ефекти на ривароксабан за време на периодот на префрлање, може да се користи тест на анти-фактор Ха активност, PiCT и Heptest бидејќи овие тестови не се засегнати од варфарин. На четвртиот ден по последната доза варфарин, сите тестови (вклучувајќи PT, aPTT, инхибиција на активност на фактор Ха и ETP) го прикажале единствено ефектот на ривароксабан.
Доколку е пожелно да се тестираат фармакодинамските дејства на варфарин за време на периодот на конверзија, мерењето на INR може да се користи за Ctrough на ривароксабан (24 часа по претходното внесување на ривароксабан) затоа што во тој момент овој тест е минимално засегнат од ривароксабан.
Не е забележана фармакокинетска интеракција помеѓу варфарин и ривароксабан.

CYP3A4 индуктори
Коадминистрацијата на ривароксабан со силниот индуктор на CYP3A4 рифампицин довела до приближно 50% намалување на просечната AUC на ривароксабан, со паралелно намалување на неговите фармакодинамски ефекти. Истовремената употреба на ривароксабан со други силни индуктори на CYP3A4 (на пр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион (Hypericum perforatum) може исто така да доведе до намалени концентрации на ривароксабан во плазмата. Затоа, треба да се избегне истовремена администрација на силни индуктори на CYP3A4, освен доколку пациентот не се наоѓа под близок надзор за знаци и симптоми на тромбоза.

Други истовремени терапии
Не се забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции кога ривароксабан бил коадминистриран со мидазолам (супстрат на CYP3A4), дигоксин (супстрат на P-gp), аторвастатин (супстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонска пумпа). Ривароксабан ниту ги инхибира, ниту ги индуцира главните CYP изоформи како што е CYP3A4.

Лабораториски параметри
Параметрите на згрутчување (на пр. PT, aPTT, HepTest) се засегнати според очекуваното од начинот на дејствување на ривароксабан (погледнете во точка 5.1).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост
Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не е утврдена кај бремени жени. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Поради потенцијалната репродуктивна токсичност, ризик од внатрешно крварење и доказите дека ривароксабан ја преминува плацентата, лекот Ксердоксо е контраиндициран за време на бременоста (погледнете во точка 4.3).
Жените со потенцијал за раѓање треба да избегнуваат бременост за време на терапија со ривароксабан.

Доење
Безбедноста и ефикасноста на ривароксабан не се утврдени кај жени кои дојат. Податоците од животните укажуваат дека ривароксабан се излачува во мајчиното млеко. Затоа лекот Ксердоксо е контраиндициран за време на доењето (погледнете во точка 4.3). Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата.

Плодност
Не се спроведени посебни студии со ривароксабан кај луѓето за да се проценат ефектите врз плодноста. Во една студија за плодност кај мажјаци и женки стаорци не биле забележани ефекти врз плодноста (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Ривароксабан има мало влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Пријавени се несакани реакции како синкопа (фреквенција: помалку честа) и вртоглавица (фреквенција: помалку честа) (погледнете во точка 4.8). Пациентите кај кои ќе се појават овие несакани реакции не треба да возат или да користат машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил
Безбедноста на ривароксабан била оценета во тринаесет пивот студии од фаза III (погледнете во Табела 1).

Вкупно, 69,608 пациенти беа изложени на ривароксабан.

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

Индикација	Број на пациенти*	Вкупна дневна доза	Максимално времетраење на третманот
Превенција на венски тромбоемболизам (ВТЕ) кај возрасни пациенти кои се подложени на операција за замена на колк или колено	6.097	10 mg	39 дена
Превенција на венски тромбоемболизам кај болни пациенти	3.997	10 mg	39 дена
Третман на длабока венска тромбоза (ДВТ), пулмонален емболизам (ПЕ) и превенција на рекуренца	6.790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и натаму: 20 mg По најмалку 6 месеци: 10 mg или 20 mg	21 месец

Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	7.750	20 mg	41 месец
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти по ACS	10.225	5 mg или 10 mg соодветно, коадминистрирано или со ASA или ASA плус клопидогрел или тиклопидин	31 месец
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со CAD/PAD	18.244	5 mg коадминистрирани со ASA или 10 mg како монотерапија	47 месеци
	3,256**	5 mg ко-администриан со ASA	42 месеци

* Пациенти изложени на најмалку една доза на ривароксабан
** Од VOYAGER PAD студијата

Најчесто пријавени несакани реакции кај пациенти кои примаат ривароксабан биле крварења (погледнете во точка 4.4. и во 'Опис на поедини несакани реакции' подолу) (Табела 2). Најчесто пријавени крварења биле епистакса (4,5%) и хеморагија на гастроинтестиналниот тракт (3,8%).

Табела 2: Стапки на појава на крварење* и анемија кај пациенти изложени на ривароксабан во текот на завршените студии од фаза III

Индикација	Било какво крварење	Анемија
Превенција на венски тромбоемболизам (ВТЕ) кај возрасни пациенти кои се подложени на операција за замена на колк или колено	6,8% од пациентите	5,9% од пациентите
Превенција на венски тромбоемболизам кај болни пациенти	12,6% од пациентите	2,1% од пациентите
Третман на ДВТ, ПЕ и превенција на рекуренца	23% од пациентите	1,6% од пациентите
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација	28 на 100 пациенти години	2,5 на 100 пациенти години
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти по ACS	22 на 100 пациенти години	1,4 на 100 пациенти години
Превенција на атеротромботични настани кај пациенти со КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациенти години	0,15 на 100 пациенти години**
	8,38 на 100 пациенти години #	0,74 на 100 пациенти години*** #

* Во сите студии на ривароксабан, сите настани на крварење се прибираат, пријавуваат и потоа е донесена формална одлука.
** Во студијата COMPASS, постои мала инциденца на анемија бидејќи бил применет селективен пристап за прибирање на несакани дејства
*** беше применет селективен пристап на собирање на несакани дејства
# Од VOYAGER PAD студијата

Табеларна листа на несакани дејства
Фреквенциите на несакани дејства кои се пријавени за ривароксабан се сумирани во Табела 3 подолу според класата на системи на органи (во MedDRA) и според фреквенцијата.

Фреквенциите се дефинираат како:
Многу чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Помалку чести (≥1/1,000 до <1/100)
Ретки (≥1/10,000 до <1/1,000)
Многу ретки (<1/10,000)
Непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 3: Сите несакани дејства што се пријавени кај пациентите во клиничките студии од фаза III или преку постмаркетиншката употреба*

Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				
Анемија (вклучувајќи соодветни лабораториски параметри)	Тромбоцитоза (вклучувајќи зголемување на бројот на тромбоцити)[A], Тромбоцитопенија			
Нарушувања на имунолошкиот систем				
	Алергиска реакција, алергиски дерматитис, ангиоедем и алергиски едем		Анафилактични реакции, вклучувајќи анафилактичен шок	
Нарушувања на нервниот систем				
Вртоглавица, главоболка	Церебрална и интракранијална хеморагија, синкопа			
Нарушувања на очите				
Хеморагија на очите (вклучително конјунктивална хеморагија)				
Кардијални нарушувања				
	Тахикардија			
Васкуларни нарушувања				
Хипотензија, хематом				
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				
Епистакса, хемоптиза				
Гастроинтестинални нарушувања				
Крварење на непцата, хеморагија на гастро-интестиналниот тракт (вклучувајќи и хеморагија на ректалниот тракт), гастроинтестинални и абдоминални болки, диспепсија,	Сува уста			

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА • SHKUP • СКОПЈЕ

гадење, запек[А], дијареја, повраќање[А]				
Хепатобилијарни нарушувања				
Зголемување на нивоа на трансаминази	Хепатално нарушување, зголемено ниво на билирубин, зголемено ниво на алкална фосфатаза во крвта[А], зголемен GGT[А]	Жолтица, зголемен конјугиран билирубин (со или без истовремено зголемување на ALT), холестаза, хепатитис (вклучувајќи хепатоцелуларно оштетување)		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво				
Пруритус (вклучувајќи невообичаени случаи на генерализиран пруритус), осип, ехимоза, кожна и поткожна хеморагија	Уртикарија		Стивенс-Џонсонов синдром, Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво				
Болка во екстремитетите [А.]	Хемартроза	Мускулно крварење		Синдром на зголемен притисок во мускулите предизвикан од крварење
Ренални и уринарни нарушувања				
Хеморагија на урогениталниот тракт (вклучувајќи хематурија и менорагија[Б]), ренално нарушување (вклучувајќи зголемен креатинин во крвта, зголемена уреа во крвта)				Ренална инсуфициенција/акутна ренална инсуфициенција предизвикана од крварење доволно за да предизвика хипоперфузија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрирањето				
Треска[А], периферен едем, општо намалена сила и енергија (вклучувајќи и замор и астенија)	Чувство на лошење (вклучувајќи и малаксаност)	Локализиран едем[А]		
Истраги				
	Зголемена LDH[А], зголемена липаза[А], зголемена			

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE • SHKUP • СКОПЈЕ •

	амилаза[А.]			
Повреда, труење и процедурални компликации				
Постпроцедурална хеморагија (вклучувајќи постоперативна анемија и крварење од рани), контузија, секрет од рани[А]		Васкуларна псевдоаневризма[Ц.]		

А: забележано во превенција на ВТЕ кај возрасни пациенти кои се подложени на операција за замена на колк или колено

Б: забележано при третман на ДВТ, ПЕ и спречување на рекуренца што е многу честа појава кај жени помлади од 55 години

Ц: забележано како помалку честа појава при превенцијата на атеротромботични настани кај пациенти по ACS (по перкутана коронарна интервенција)

* Применет е претходно утврден селективен пристап за прибирање на несакани дејства во селектирана фаза III од студијата. Инциденцата на несакани реакции не е зголемена и не се идентификувани нови несакани реакции, по анализа на податоците од овие студии.

Опис на поединечни несакани дејства

Поради фармаколошкото дејство, употребата на ривароксабан може да биде поврзана со зголемен ризик од внатрешно или надворешно крварење од кое било ткиво или орган што може да доведе до пост хеморагична анемија. Знаците, симптомите и сериозноста (вклучително и фатален исход) се разликуваат во зависност од локацијата и степенот или обемот на крварењето и/или анемијата (погледнете во точка 4.9 „Третман на крварењето"). Во клиничките студии, мукозни крварења (т.е. епистакса, гингивално, гастроинтестинално, генитоуринарно вклучувајќи и абнормално вагинално или зголемено менструално крварење) и анемија почесто биле забележани за време на долготрајниот третман со ривароксабан, во споредба со третманот со ВКА. Така, покрај соодветниот клинички надзор, лабораториското тестирање на хемоглобин/хематокрит може да биде особено важно за да се открие внатрешното крварење и да се одреди клиничката релевантност на надворешното крварење, како што се смета за соодветно. Ризикот од крварење може да се зголеми кај одредени групи на пациенти, на пример, кај оние пациенти со неконтролирана тешка артериска хипертензија и/или при истовремена терапија која влијае на хемостазата (погледнете во точка 4.4. „Ризик од хеморагија"). Менструалното крварење може да се интензивира и/или да биде продолжено. Може да се појават хеморагични компликации како слабост, бледило, вртоглавица, главоболка или необјаснив оток, диспнеа и необјаснив шок. Во некои случаи како последица на анемијата, биле забележани симптоми на срцева исхемија како што се болка во градите или ангина пекторис.

За ривароксабан биле пријавени познати компликации како последица на екстензивното крварење, како што е синдром на зголемен притисок во мускулите и бубрежна слабост, како резултат на хипоперфузијата. Затоа, можноста од крварење треба да се земе предвид при проценката на состојбата на било кој пациент на антикоагулантна терапија.

Пријавување на несакани дејства

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

4.9 Предозирање

Пријавени се ретки случаи на предозирање со дози до 1,960 mg. Во случај на предозирање, пациентите треба внимателно да се прегледаат за компликации од крварењето или други

несакани реакции (погледнете во делот "Третман на крварењето"). Поради ограничената апсорпција, максималното дејство без понатамошно зголемување на просечната плазматска изложеност се очекува при супратерапевтски дози од 50 mg ривароксабан или повисоки.
Достапен е посебен противотров за неутрализирање (андексанет алфа) кој го антагонизира фармакодинамското дејство на ривароксабан (погледнете во Збирниот извештај за особините на лекот андексанет алфа). Во случај на предозирање со ривароксабан може да се земе предвид употребата на активен јаглен за намалување на апсорпцијата.

Третман на крварењето
Доколку се појави компликација од крварењето кај пациент кој прима ривароксабан, следната администрација на ривароксабан треба да се одложи или треба да се прекине третманот во согласност со ситуацијата. Ривароксабан има полуживот на елиминација од приближно 5 до 13 часа (погледнете во точка 5.2). Третманот треба да се индивидуализира според сериозноста и локацијата на хеморагијата. По потреба може да се користи соодветен симптоматски третман, како што се механичка компресија (на пр. при тешка епистакса), хируршка хемостаза со процедури за контрола на крварењето, замена на течности и хемодинамска поддршка, крвни деривати (спакувани еритроцити или свежа замрзната плазма, во зависност од придружната анемија или коагулопатија) или тромбоцити.
Ако крварењето не може да се контролира со горенаведените мерки, треба да се земат во предвид администрирање на посебен инхибиторен агенс за неутрализирање на фактор Ха (андексанет алфа), кој го антагонизира фармакодинамското дејство на ривароксабан, или на посебен противотров за неутрализирање на прокоагулансите, како што е протромбински комплекс концентрат (PCC), активиран протромбински комплекс концентрат (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Сепак, во моментов има многу ограничено клиничко искуство со употребата на овие лекови кај лица кои примаат ривароксабан. Препораката исто така се заснова на ограничени вонклинички податоци. Повторното дозирање на рекомбинантен фактор VIIa треба да се земе предвид и да се титрира во зависност од подобрувањето на крварењето. Во зависност од локалната достапност, во случај на поголеми крварења треба да се земе предвид консултација со специјалист за коагулација (погледнете во точка 5.1).

Протамин сулфат и витамин К не се очекува да влијаат на антикоагулантната активност на ривароксабан. Кај лица кои примаат ривароксабан постои ограничено искуство со употребата на транексамична киселина и нема искуство со аминокапроична киселина и апротинин. Кај лица кои примаат ривароксабан не постои ниту научно образложение за користа од употребата ниту искуство со употребата на системски хемостатски дезмопресин. Поради високиот степен на врзување за плазматските протеини, се смета дека ривароксабан не подлежи на дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство
Ривароксабан е високо селективен директен инхибитор на фактор Ха со перорална биорасположивост. Инхибиција на факторот Ха го прекинува внатрешниот и надворешниот пат на каскадата на коагулацијата на крвта, инхибирајќи го притоа формирањето на тромбин и развој на тромби. Ривароксабан не го инхибира тромбин (активиран фактор II) и не се забележани никакви ефекти врз тромбоцитите.

Фармакодинамски дејства
Кај луѓето е забележана дозно зависна инхибиција на активноста на фактор Ха. Протромбинското време (PT) е под влијание од ривароксабан на дозно зависен начин, со блиска корелација со концентрациите во плазмата (r вредност е еднаква на 0,98), ако за испитувањето се користи неопластин. Другите реагенси ќе дадат различни резултати. Читањето на PT треба

да се направи во секунди, бидејќи INR е калибриран и валиден само за кумарините и не може да се користи за било кој друг антикоагуланс.

Кај пациенти кои примаат ривароксабан за третман на ДВТ и ПЕ и спречување на повторна појава, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) 2-4 часа по внесувањето на таблетата (т.е. во моментот на максимално дејство) за дозата на ривароксан од 15 mg двапати на ден се постигнува за време од 17 до 32 секунди, додека за дозата на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно за време од 15 до 30 секунди. При минималното дејство (8 - 16 ч по внесувањето на таблетата) 5/95 од процентот на протромбинската активност за дозата од 15 mg двапати на ден се постигнува за време од 14 до 24 секунди, додека за дозата од 20 mg еднаш на ден (18 - 30 часа по внесувањето на таблетата) овој процент се постигнува за време од 13 до 20 секунди.

Кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација што земаат ривароксабан за превенција на мозочен удар и системска емболија, 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT (Неопластин) 1 - 4 часа по внесувањето на таблетата (т.е. во моментот на максимално дејство) кај пациенти третирани со доза од 20 mg еднаш дневно се постигнуваат за време од 14 до 40 секунди, додека кај пациенти со умерено ренално нарушување третирани со доза од 15 mg еднаш дневно тој процент се постигнува за време од 10 до 50 секунди. При минималното дејство (16 - 36 часа по внесувањето на таблетата), 5/95 од процентот на протромбинската активност за PT кај пациенти третирани со доза од 20 mg еднаш дневно се постигнува за време од 12 до 26 секунди, додека кај пациенти со умерено ренално нарушување третирани со доза од 15 mg еднаш дневно тој се движел во опсег од 12 до 26 секунди.

Во една фармаколошка клиничка студија за неутрализирањето на фармакодинамиката на ривароксабан кај здрави возрасни субјекти (n = 22), биле проценети ефектите на единечните дози (50 IU/kg) на два различни вида на концентрати на протромбински комплекс, 3-фактор PCC (фактори II, IX и X) и 4-фактор PCC (фактори II, VII, IX и X). 3-фактор PCC ги намалил средните вредности на неопластин PT за приближно 1.0 секунда во рок од 30 минути, во споредба со намалувањето од приближно 3,5 секунди забележано со 4-фактор PCC. Спротивно на тоа, 3-фактор PCC имал поголем и побрз севкупен ефект на неутрализирањето на промените во ендогената генерација на тромбин од 4-фактор PCC (погледнете во точка 4.9).

Активираното парцијално тромбопластинско време (aPTT) и тестот HepTest се исто така пролонгирани во зависност од дозата. Сепак тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамското дејство на ривароксабан. Нема потреба од следење на параметрите на коагулацијата за време на третманот со ривароксабан во рутинската пракса. Сепак, доколку е клинички индицирано, нивоата на ривароксабан може да се измерат со помош на калибрирани квантитативни анти-фактор Xa тестови (погледнете во точка 5.2).

<u>Клиничка ефикасност и безбедност</u>

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

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

Во една пивот двојно слепа студија ROCKET AF, 14.264 пациенти биле поделени да примаат доза на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно (доза од 15 mg еднаш дневно кај пациенти со креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин) или доза на варфарин титриран до целна вредност на INR од 2,5 (терапевтски опсег 2,0 до 3,0). Просечното времетраење на третманот изнесувало 19 месеци, а целокупното времетраење на третманот изнесувало до 41 месец. 34,9% од пациентите биле третирани со ацетилсалицилна киселина, а 11,4% биле третирани со антиаритмици од класа III вклучувајќи го амиодарон.

Ривароксабан не бил помалку ефикасен во споредба со варфарин во однос на примарната композитна крајна цел што се состоела од мозочен удар и системска емболија вон ЦНС. Кај

популацијата на третман според протоколот, мозочен удар или системска емболија биле забележани кај 188 пациенти на терапија со ривароксабан (1,71% годишно) и кај 241 пациент на терапија со варфарин (2,16% годишно) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; P <0,001 за неинфериорност). Меѓу сите рандомизирани пациенти анализирани според ITT, дошло до појава на примарни настани кај 269 пациенти на терапија со ривароксабан (2,12% годишно) и кај 306 пациенти на терапија со варфарин (2,42% годишно) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P <0,001 за неинфериорност; P = 0,117 за супериорност). Резултатите за секундарните крајни цели, тестирани по хиерархиски редослед во ITT анализата се прикажани во Табела 4. Меѓу пациентите во групата третирана со варфарин, вредностите на INR биле во рамките на терапевтскиот опсег (2,0 до 3,0) просечно во рамки на 55% од времето (медијана, 58%; интерквартилен опсег, од 43 до 71). Ефектот на ривароксабан не се разликувал помеѓу централното ниво на TTR (време до целна вредност на INR во опсег од 2,0 - 3,0) во еднакво димензионираните квартали со (P = 0,74 за интеракција). Во рамките на највисокиот квартал врз основа на центарот, стапката на ризик (HR) за ривароксабан во споредба со варфарин била 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Стапките на инциденца во однос на главната безбедносна цел на студијата (големи и мали клинички релевантни настани проследени со крварење) биле слични и за двете третирани групи (погледнете ја Табела 5).

Табела 4: Резултати за ефикасноста од студијата од фаза III ROCKET AF

Популација во студијата	**ITT анализи за ефикасноста кај пациенти со невавуларна атријална фибрилација**		
Терапевтска доза	**ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg кај пациенти со умерено ренално нарушување) Стапка на настани (100 пациент-години)**	**Варфарин титриран до целен INR од 2,5 (терапевтски опсег од 2,0 до 3,0) Стапка на настани (100 пациенти-години)**	**Стапка на ризик HR (95% CI) p-вредност, тест за супериорност**
Мозочен удар и системска емболија вон ЦНС	269 (2.12)	306 (2.42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Мозочен удар, системска емболија вон ЦНС и васкуларна смрт	572 (4.51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Мозочен удар, системска емболија вон ЦНС, васкуларна смрт и миокарден инфаркт	659 (5.24)	709 (5.65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Мозочен удар	253 (1.99)	281 (2.22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0.221
Системска емболија вон ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Миокарден инфаркт	130 (1.02)	142 (1.11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Табела 5: Резултати за безбедноста од студијата од фаза III ROCKET AF

Популација во студијата	**Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација[a)]**

Терапевтска доза	ривароксабан 20 mg еднаш дневно (15 mg кај пациенти со умерено ренално нарушување) Стапка на настани (100 пациент-години)	Варфарин титриран до целен INR од 2,5 (терапевтски опсег од 2,0 до 3,0) Стапка на настани (100 пациенти-години)	Стапка на ризик HR (95% CI) p-вредност
Големи и мали клинички релевантни настани проследени со крварење	1.475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0,96 - 1,11) 0,442
Големи настани проследени со крварење	395 (3,60)	386 (3,45)	1.04 (0,90 - 1,20) 0,576
Смрт поради крварење *	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Критично крварење на органите *	91 (0,82)	133 (1.18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Интракранијална хеморагија *	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Пад на хемоглобин *	305 (2,77)	254 (2.26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Трансфузија на 2 или повеќе единици спакувани еритроцити или целосна трансфузија на крв *	183 (1,65)	149 (1.32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Мали клинички релевантни настани проследени со крварење	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1.04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смртност поради било која причина	208 (1,87)	250 (2.21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

а) Безбедност на населението, што се третира
* Номинално значајно

Покрај студијата од фаза III ROCKET AF, била спроведена и една проспективна, пост-маркетиншка неинтервентна, отворена кохортна студија со една третирана група (XANTUS) со централна проценка на исходите, каде биле вклучени тромбоемболични настани и големи крварења. 6.785 пациенти со невавуларна атријална фибрилација земале учество за превенција на мозочен удар и системска емболија вон централниот нервен систем (ЦНС) третирани во рамки на клиничката пракса. Во XANTUS, просечните резултати на CHADS2 и HAS-BLED биле 2,0, во споредба со просечните резултати на CHADS2 и HAS-BLED од 3,5 и 2,8 во студијата ROCKET AF, соодветно. Големо крварење се појавило кај 2,1 на 100 пациенти години. Фатално крварење било забележано кај 0,2 на 100 пациенти години и интракранијална хеморагија кај 0,4 на 100 пациенти години. Мозочен удар или системска емболија вон ЦНС била забележана кај 0,8 на 100 пациенти години.
Овие опсервации во клиничката пракса се во согласност со воспоставениот безбеднесен профил за оваа индикација.

Пациенти што подлежат на кардиоверзија

Била спроведена една проспективна, рандомизирана, отворена, мултицентрична, истражувачка студија со слепа проценка на крајната цел (X-VERT) кај 1504 пациенти (наивни на терапија со орални антикоагуланси и претходно третирани) со невалвуларна атријална фибрилација што биле закажани за кардиоверзија, за да се споредат ефектите на ривароксабан со дозно-прилагодена ВКА (рандомизирани во однос 2: 1), за превенција на кардиоваскуларни настани. Биле користени стратегии на кардиоверзија водена со ТЕЕ (1-5 дена пред третманот) или конвенционална кардиоверзија (најмалку три недели пред третманот). Примарната цел на

испитувањето на ефикасноста (сите мозочни удари, минлив исхемичен напад, системска емболија вон ЦНС, миокарден инфаркт (МИ) и кардиоваскуларна смрт) се појавила кај 5 (0,5%) пациенти во групата третирана со ривароксабан (n = 978) и 5 (1.0%) пациенти во групата третирана со ВКА (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15 - 1,73; модифицирана ITT популација). Примарната цел на испитувањето на безбедноста (големо крварење) се појавило кај 6 (0,6%) пациенти третирани со ривароксабан (n = 988) и кај 4 пациенти (0,8%) третирани со ВКА (n = 499), (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; безбедност на населението). Оваа истражувачка студија покажала споредлива ефикасност и безбедност помеѓу групите третирани со ривароксабан и ВКА во услови на кардиоверзија.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација кои подлежат на PCI со поставување на стент

Била спроведена една рандомизирана, отворена, мултицентрична студија (PIONEER AF-PCI) кај 2,124 пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, кои биле подложени на PCI со поставување на стент за примарна атеросклеротична болест, за да се спореди безбедноста на два дозни режими на ривароксабан и еден дозен режим на ВКА. Пациентите биле рандомизирани по случаен избор во однос од 1:1:1 во вкупно траење на терапијата од 12 месеци. Пациентите со историја на мозочен удар или TIA биле исклучени од студијата.

Група 1 добивала доза на ривароксабан од 15 mg еднаш дневно (10 mg еднаш дневно кај пациенти со креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин) со додаден инхибитор на P2Y12. Група 2 добивала доза на ривароксабан од 2,5 mg два пати на ден со додадена ДАКТ (двојна антикоагулантна терапија, т.е. клопидогрел 75 mg [или алтернативен инхибитор на P2Y12] со додадена мала доза на ацетилсалицилна киселина [ASA] во рок од 1, 6 или 12 месеци, проследено со терапија со доза на ривароксабан од 15 mg (или 10 mg за лица со креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин) еднаш дневно со додадена мала доза на ацетилсалицилна киселина. Група 3 добивала прилагодена доза на ВКА плус ДАКТ во рок од 1, 6 или 12 месеци проследено со прилагодена доза на ВКА со додадена мала доза на ацетилсалицилна киселина.

Примарната крајна безбедносна цел, клинички значајни настани на крварење, се појавила кај 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) испитаници од групата 1, групата 2 и групата 3, соодветно (HR 0,59; 95% CI 0,47 -0.76; p <0,001 и HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p <0,001, соодветно). Секундарната крајна цел (композитна крајна цел на кардиоваскуларни настани, кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар) се појавила кај 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) испитаници од групата 1, групата 2 и групата 3, соодветно. Секој од дозните режими на ривароксабан покажал значително намалување на појавата на клинички значајни настани на крварење, во споредба со дозниот режим на ВКА кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација, кои биле подложени на PCI со поставување на стент.

Примарната цел на PIONEER AF-PCI била проценка на безбедноста. Податоците за ефикасноста (вклучувајќи и појава на тромбоемболични настани) кај оваа популација се ограничени.

Третман на ДВТ, ПЕ и спречување на повторливи ДВТ и ПЕ

Клиничката програма на ривароксабан била дизајнирана за да ја демонстрира ефикасноста на ривароксабан во иницијалниот и континуираниот третман на акутни ДВТ и ПЕ и спречување на нивно повторување.

Над 12.800 пациенти биле испитани во четири рандомизирани контролирани клинички студии од фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и дополнително била спроведена предефинирана збирна анализа на студиите Einstein DVT и Einstein PE. Целокупното времетраење на комбинираната терапија во сите студии изнесувало до 21 месец.

Во студијата Einstein DVT 3.449 пациенти со акутна ДВТ биле испитани за третман на ДВТ и спречување на повторливи ДВТ и ПЕ (пациенти кај кои се појавила симптоматска ПЕ биле исклучени од оваа студија). Времетраењето на третманот било 3, 6 или 12 месеци во зависност од клиничката проценка на истражувачот.

За почетниот 3-неделен третман на акутна ДВТ, доза од 15 mg ривароксабан била администрирана два пати на ден. Тоа било проследено со доза од 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

Во студијата Einstein PE, 4.832 пациенти со акутна ПЕ биле испитани за третман на ПЕ и спречување на повторливи ДВТ и ПЕ. Времетраењето на третманот било 3, 6 или 12 месеци во зависност од клиничката проценка на истражувачот.
За почетниот третман на акутна ПЕ, доза од15 mg ривароксабан била администрирана два пати на ден во текот на три недели. Тоа било проследено со доза од 20 mg ривароксабан еднаш дневно.

И во студијата Einstein DVT и Einstein PE, терапевтскиот режим што се споредувал се состоел од еноксапарин администриран најмалку 5 дена во комбинација со антагонист на витамин К додека PT/INR се движеле во рамки на терапевтскиот опсег (≥2,0). Третманот продолжил со прилагодена доза на антагонист на витамин К, за да се задржи вредноста на PT/INR во рамките на терапевтскиот опсег од 2,0 до 3,0.

Во студијата Einstein Extension биле испитувани 1.197 пациенти со ДВТ или ПЕ за спречување на повторливи ДВТ и ПЕ. Времетраењето на третманот било за дополнителни 6 или 12 месеци кај пациенти кои завршиле 6 до 12 месеци третман на венски тромбоемболизам, во зависност од клиничката проценка на истражувачот. Дозата на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно била споредувана со плацебо.

Einstein DVT, PE и Extension ги користеле истите претходно дефинирани примарни и секундарни цели на ефикасноста. Примарната цел на ефикасноста била симптоматски повторлив ВТЕ дефиниран како композитна цел на повторлива ДВТ или на фатална или нефатална ПЕ. Секундарната цел на ефикасноста била дефинирана како композитна цел на повторливи ДВТ, нефатални ПЕ и смртни случаи поради сите причини.

Во студијата Einstein Choice, 3.396 пациенти со потврден симптоматски ДВТ и/или ПЕ кои завршиле 6-12 месеци на антикоагулантна терапија биле испитувани за спречување на фатална ПЕ или нефатална симптоматска повторлива ДВТ или ПЕ. Пациентите со индикација за континуирана антикоагулантна терапија со терапевтски дози биле исклучени од студијата. Времетраењето на третманот било до 12 месеци, во зависност од датумот на индивидуалната рандомизација (во просек: 351 дена). Дозата на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно и дозата на ривароксабан од 10 mg еднаш дневно биле споредени со доза на ацетилсалицилна киселина од 100 mg еднаш дневно.
Примарната цел на ефикасноста бил симптоматски повторлив ВТЕ дефиниран како композитна цел на повторлива ДВТ или на фатална или нефатална ПЕ.

Во студијата Einstein DVT (погледнете во Табела 6) се покажа дека ривароксабан не е помалку ефикасен во однос на еноксапарин /ВКА во однос на примарната цел на ефикасноста (p <0.0001 (тест за неинфериорност); HR: 0.680 (0,443 - 1.042), p = 0,076 (тест за супериорност). Предефинираната вкупна клиничка корист (примарна цел на ефикасноста плус големи настани на крварење) била пријавена со стапка на ризик HR од 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), номинална p вредност p = 0,027) во корист на ривароксабан. Вредностите на INR биле во рамките на терапевтскиот опсег во просек за 60,3% од времето за просечното времетраење на третманот од 189 дена, и 55,4%, 60,1% и 62,8% од времето кај групите што биле рандомизирани за третман од 3, 6 и 12 месеци, соодветно. Во групата третирана со еноксапарин/ВКА, не била забележана јасна корелација помеѓу средното ниво на TTR во центарот (Time in Target INR Range од 2.0 - 3.0) во еднакво димензионираните терциери и инциденцата на рекурентен ВТЕ (P=0.932 за интеракција). Во највисокиот терциер во однос на центарот, стапката на ризик HR со ривароксабан наспроти варфарин изнесувала 0.69 (95% CI: 0.35 -1.35).

Стапките на инциденца за примарната безбедносна цел (големи или мали клинички релевантни крварења), како и секундарната безбедносна цел (големи настани на крварење) биле слични и кај двете третирани групи.

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

Популација во студијата	**3.449 пациенти со симптоматска акутна длабока венска тромбоза**	
Терапевтска доза и времетраење	ривароксабан [а)] **3, 6 или 12 месеци** **N = 1.731**	**Еноксапарин / ВКА [б)]** **3, 6 или 12 месеци** **N = 1.718**
Симптоматски повторлив ВТЕ *	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматска повторлива ПЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматска повторлива ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматски ПЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатална ПЕ / смрт каде ПЕ не може да се исклучи	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Големо или мало клинички релевантно крварење	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи настани на крварење	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан со доза од 15 mg два пати на ден во текот на 3 недели проследено со доза од 20 mg еднаш дневно

б) Еноксапарин за најмалку 5 дена, коадминистриран и проследен со ВКА

* p <0,0001 (неинфериорност кон предефинирана стапка на ризик HR од 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (супериорност)

Во студијата Einstein PE (погледнете во Табела 7) се покажа дека ривароксабан не е помалку ефикасен во однос на еноксапарин/ВКА во однос на примарната цел на ефикасноста (p = 0.0026 (тест за неинфериорност); HR: 1,123 (0,749 - 1.684)). Предефинираната вкупна клиничка корист (примарна цел на ефикасноста плус големи настани на крварење) била пријавена со стапка на ризик HR од 0.849 ((95% CI: 0,633 - 1.139), номинална p вредност p=0.275). Вредностите на INR биле во рамките на терапевтскиот опсег во просек за 63% од времето за просечното времетраење на третманот од 215 дена, и 57%, 62% и 65% од времето кај групите што биле рандомизирани за третман од 3, 6 и 12 месеци, соодветно. Во групата третирана со еноксапарин/ВКА, не била забележана јасна корелација 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 највисокиот терциер во однос на центарот, стапката на ризик HR со ривароксабан наспроти варфарин изнесувала 0.642 (95% CI: 0.277 - 1.484).

Стапките на инциденца на примарната безбедносна цел (големи или мали клинички релевантни крварења) биле малку пониски во групата третирана со ривароксабан (10,3% (249/2412)) отколку во групата третирана со енокапарин/ВКА (11,4% (274/2405)). Инциденцата на секундарната безбедносна цел (големи настани на крварење) била помала кај групата третирана со ривароксабан (1,1% (26/2412)) во споредба со групата третирана со еноксапарин/ВКА (2,2% (52/2405)) со стапка на ризик HR 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Табела 7: Резултати за ефикасноста и безбедноста од студијата од фаза III Einstein PE

Популација во студијата	**4.832 пациенти со акутна симптоматска ПЕ**	
Терапевтска доза и времетраење	ривароксабан [а)] **3, 6 или 12 месеци** **N = 2.419**	**Еноксапарин / ВКА [б)]** **3, 6 или 12 месеци** **N = 2.413**
Симптоматски повторлив ВТЕ *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматска повторлива ПЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматска повторлива ДВТ	18	17

	(0,7%)	(0,7%)
Симптоматски ПЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатална ПЕ / смрт каде ПЕ не може да се исклучи	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Големо или мало клинички релевантно крварење	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи настани на крварење	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан со доза од 15 mg два пати на ден во текот на 3 недели проследено со доза од 20 mg еднаш дневно
б) Еноксапарин за најмалку 5 дена, коадминистриран и проследен со ВКА
* p <0,0026 (не-инфериорност кон предефинирана стапка на ризик HR од 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Била направена предефинирана збирна анализа на исходот од студиите за Einstein DVT и PE (погледнете во Табела 8).

Табела 8: Резултати за ефикасноста и безбедноста од збирната анализа на студиите од фаза III Einstein DVT и Einstein PE

Популација во студијата	**8.281 пациенти со акутна симптоматска ДВТ или ПЕ**	
Терапевтска доза и времетраење	ривароксабан [а)] **3, 6 или 12 месеци** **N = 4,150**	**Еноксапарин / ВКА [б)]** **3, 6 или 12 месеци** **N = 4,131**
Симптоматски повторлив ВТЕ *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматска повторлива ПЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматска повторлива ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматски ПЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатална ПЕ / смрт каде ПЕ не може да се исклучи	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големо или мало клинички релевантно крварење	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи настани на крварење	40 (1,0%)	72 (1,7%)

а) Ривароксабан со доза од 15 mg два пати на ден во текот на 3 недели проследено со доза од 20 mg еднаш дневно
б) Еноксапарин за најмалку 5 дена, коадминистриран и проследен со ВКА
* p <0,0001 (не-инфериорност кон предефинирана стапка на ризик HR од 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предефинираната вкупна клиничка корист (примарна цел на ефикасноста плус големи настани на крварење) на збирната анализа била пријавена со стапка на ризик HR од 0,771 (95% CI: 0,614 - 0,967), номинална p вредност p = 0,0244).

Во студијата Einstein Extension (погледнете во Табела 9) ривароксабан бил ефикасен во однос на плацебо во однос на резултатите за примарната и секундарната цел на ефикасност. За примарната безбедносна цел (големи настани на крварење) била забележана незначително повисока стапка на инциденца кај пациентите третирани со доза на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно во споредба со плацебо. Секундарната безбедносна цел (големи или мали клинички релевантни настани на крварење) се појавила со повисоки стапки кај пациентите третирани со доза на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно во споредба со плацебо.

Табела 9: Резултати за ефикасноста и безбедноста од студијата од фаза III Einstein Extension

Популација во студијата	**1.197 пациенти продолжиле со третман и превенција на повторлив венски тромбоемболизам**	
Терапевтска доза и времетраење	ривароксабан [a)] **6 или 12 месеци** **N = 602**	**Плацебо** **6 или 12 месеци** **N = 594**
Симптоматски повторлив ВТЕ *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматска повторлива ПЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматска повторлива ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатална ПЕ / смрт каде ПЕ не може да се исклучи	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи настани на крварење	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Мало клинички релевантно крварење	32 (5,4%)	7 (1,2%)

а) Доза на ривароксабан од 20 mg еднаш дневно
* p <0,0001 (супериорност), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Во студијата Einstein Choice (погледнете во Табела 10) дозите на ривароксабан од 20 mg и 10 mg биле поефикасни во однос на дозата на ацетилсалицилна киселина од 100 mg во однос на примарната цел на ефикасноста. Примарната безбедносна цел (големи настани на крварење) била со слична појава кај пациентите третирани со доза на ривароксабан од 20 mg и 10 mg еднаш дневно во споредба со дозата на ацетилсалицилна киселина од 100 mg.

Табела 10: Резултати за ефикасноста и безбедноста од студијата од фаза III Einstein Choice

Популација во студијата	**3.396 пациенти продолжиле со третман и превенција на повторлив венски тромбоемболизам**		
Терапевтска доза и времетраење	ривароксабан **20 mg od** **N = 1,107**	ривароксабан **10 mg od** **N = 1,127**	**Ацетилсалицилна киселина 100 mg od** **N = 1.131**
Средно времетраење на третманот [интерквартилен опсег]	349 [189-362] дена	353 [190-362] дена	350 [186-362] дена
Симптоматски повторлив ВТЕ	17 (1,5%) *	13 (1,2%) **	50 (4,4%)
Симптоматска повторлива ЕП	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматска повторлива ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатална ПЕ / смрт каде ПЕ не може да се исклучи	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Симптоматска повторлива ВТЕ, миокарден инфаркт, мозочен удар или системска емболија вон ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи настани на крварење	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Мало клинички релевантно	30	22	20

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

крварење	(2,7)	(2.0)	(1,8)
Симптоматски повторлив ВТЕ или поголемо крварење (вкупна клиничка корист)	23 (2,1%) +	17 (1,5%) ++	53 (4,7%)

* p <0,001 (супериорност) доза на ривароксабан од 20 mg наспроти доза на ацетилсалицилна киселина од 100 mg; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p <0,001 (супериорност) доза на ривароксабан од 10 mg наспроти доза на ацетилсалицилна киселина од 100 mg; HR = 0.26 (0,14-0,47)
+ доза на ривароксабан од 20 mg наспроти доза на ацетилсалицилна киселина од 100 mg; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (номинална)
++ доза на ривароксабан од 10 mg наспроти доза на ацетилсалицилна киселина од 100 mg; HR = 0,32 (0,18-0,55), стр <0,0001 (номинална)

Покрај програмата на студии од фаза III EINSTEIN, била спроведена и една проспективна, неинтервентна, отворена кохортна студија (XALIA) чија што главна цел била да се утврди појавата на повторливи ВТЕ, поголемо крварење и смрт. 5.142 пациенти со акутна ДВТ биле вклучени во испитувањето на долготрајната безбедност на ривароксабан во споредба со стандардната антикоагулантна терапија во клиничката пракса. Стапките на поголемо крварење, повторливи ВТЕ и смртни случаи поради сите причини во однос на ривароксабан биле 0,7%, 1,4% и 0,5%, соодветно. Постоеле разлики во почетните карактеристики на пациентот, вклучувајќи возраст, карцином и бубрежно нарушување. Била користена анализа со претходно специфициран резултат за склоноста (предиспозицијата) на различните групи на пациенти (pre-specified propensity score stratified analysis) за да се изврши прилагодување на измерените почетни разлики, но преостанатото резидуално влијание, и покрај ова, може да влијае на резултатите. Прилагодените стапки на ризик HR за споредбата на терапијата со ривароксабан и стандардната клиничка терапија на големо крварење, повторливи ВТЕ и смртни случаи од сите причини изнесувале 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 воспоставениот безбедносен профил за оваа индикација.

Пациенти со голем ризик од тројно позитивен антифосфолипиден синдром
Во една рандомизирана, мултицентрична, отворена студија спонзорирана од истражувач, со заслепена процена на крајната цел, ривароксабан бил споредуван со варфарин кај пациенти со историја на тромбоза, дијагностицирани со антифосфолипиден синдром и изложени на висок ризик од појава на тромбоемболични настани (позитивни на сите 3 антифосфолипидни тестови: лупус антикоагулант, антикардиолипински антитела и анти-бета 2-гликопротеин I антитела). Студијата била предвреме прекината по запишувањето на 120 пациенти, поради поголемата стапка на несакани настани кај пациентите во групата третирана со ривароксабан. Просечното следење изнесувало 569 дена. 59 пациенти биле рандомизирани на доза на ривароксабан од 20 mg (15 mg кај пациентите со креатинин клиренс (CrCl) <50 ml/мин) и 61 пациент на варфарин (INR 2.0-3.0). Тромбоемболични настани се случиле кај 12% од пациентите рандомизирани на третман со ривароксабан (4 исхемични удари и 3 миокардни инфаркти). Не биле пријавени несакани настани кај пациентите рандомизирани на третман со варфарин. Големо крварење се појавило кај 4 пациенти (7%) од групата третирана со ривароксабан и кај 2 пациенти (3%) од групата третирана со варфарин.

Педијатриска популација
Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со референтниот медицински производ кој содржи ривароксабан кај сите подгрупи на детската популација при превенција на тромбоемболични настани (погледнете во точка 4.2 за информации за употребата кај деца).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција
Ривароксабан брзо се апсорбира и неговите максимални концентрации (C_{max}) се појавуваат за 2-

4 часа по внесувањето на таблетата.
Кога станува збор за таблетите од 2,5 mg и 10 mg, без оглед на тоа дали се земаат на гладно или после оброк, пероралната апсорпција на ривароксабан е речиси комплетна, а оралната биорасположивост е висока (80 - 100%). Внесувањето на храна не влијае на AUC или C_{max} на ривароксабан за дозите од 2,5 mg и 10 mg.
Поради намалениот степен на апсорпција, за таблетите од 20 mg кога се земаат на гладно била утврдена перорална биорасположивост од 66%. Кога таблетите ривароксабан од 20 mg се земаат заедно со храна, забележано е зголемување на просечната AUC од 39%, во споредба со внесувањето на таблетите на гладно, што укажува на скоро целосна апсорпција и голема перорална биорасположивост. Таблетите ривароксабан од 15 mg и 20 mg се земаат со храна (погледнете во точка 4.2).
Фармакокинетиката на ривароксабан е приближно линеарна до доза од приближно 15 mg еднаш дневно земена на гладно. При земањето заедно со храна таблетите ривароксабан од 10 mg, 15 mg и 20 mg покажуваат дозно пропорционална фармакокинетика. При повисоки дози, ривароксабан покажува ограничена апсорпција поради ограниченото растворање со намалена биорасположивост и намалена стапка на апсорпција при зголемена доза.
Варијабилноста во фармакокинетиката на ривароксабан е умерена со интер-индивидуална варијабилност (CV%) која се движи од 30% до 40%.
Апсорпцијата на ривароксабан зависи од местото на неговото ослободување во гастроинтестиналниот тракт. Пријавено е намалување од 29% и 56% за AUC и C_{max} во споредба со таблетата, кога ривароксабан гранулат се ослободува во проксималното тенко црево. Изложеноста е дополнително намалена кога ривароксабан се ослободува во дисталното тенко црево или асцендентниот дел на дебелото црево. Затоа, администрацијата на ривароксабан дистално во желудникот треба да се избегнува, затоа што тоа може да доведе до намалена апсорпција и изложеност на ривароксабан.
Биорасположивоста (AUC и C_{max}) била споредлива кога дозата од 20 mg ривароксабан била администрирана перорално како раздробена таблета смешана во јаболково пире, или растворена во вода и администрирана преку сонда во желудникот проследена со течен оброк, во споредба со целата таблета. Со оглед на предвидливиот, дозно пропорционален фармакокинетски профил на ривароксабан, резултатите за биорасположивоста од оваа студија најверојатно се применливи и за пониските дози на ривароксабан.

Дистрибуција
Врзувањето за плазматските протеини кај луѓето е високо и изнесува 92% до 95%, при што серумскиот албумин е главната врзувачка компонента. Обемот на дистрибуција е умерен, а V_{ss} е приближно 50 литри.

Биотрансформација и елиминација
Од администрираната доза на ривароксабан, приближно 2/3 подлежи на метаболна деградација, при што половина потоа се елиминира преку реналниот пат, а другата половина е елиминирана преку фекалниот пат. Останатата 1/3 од администрираната доза подлежи на директна ренална екскреција во форма на непроменета активна супстанција во урината, главно преку активна ренална секреција.
Ривароксабан се метаболизира преку механизми што се независни од CYP3A4, CYP2J2 и CYP. Оксидативната деградација на морфолинонската половина и хидролизата на амидните врски се главните места на биотрансформацијата. Врз основа на *in vitro* испитувањата, ривароксабан е супстрат на транспортниот протеин P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (протеин отпорен на карцином на дојка).
Непроменетиот ривароксабан е најважното соединение во човечката плазма, без присуство на поголеми или активни метаболити во циркулацијата. Со системски клиренс од приближно 10 l/h, ривароксабан може да се класифицира како супстанција со низок клиренс. По интравенска администрација на доза од 1 mg, полуживотот на елиминација изнесува приближно 4,5 часа. По перорална администрација, елиминацијата е ограничена од стапката на апсорпција. Елиминацијата на ривароксабан од плазмата има полуживот со траење од 5 до 9 часа кај младите лица, и полуживот со траење од 11 до 13 часа кај постарите лица.

Посебни популации

Пол
Не се забележани клинички значајни разлики во фармакокинетиката и фармакодинамиката помеѓу пациентите припадници на машкиот и женскиот пол.

Постара популација
Кај постарите пациенти се следи појавата на повисоки концентрации во плазмата од помладите пациенти, при што средните вредности на AUC се за приближно 1,5 пати повисоки, главно заради намалениот (очигледен) вкупен и ренален клиренс. Не е потребно прилагодување на дозата.

Различни категории на телесна тежина
Екстремните вредности на телесната тежина (<50 kg или >120 kg) имаат мало влијание врз плазматските концентрации на ривароксабан (помалку од 25%). Не е потребно прилагодување на дозата.

Меѓуетнични разлики
Не биле забележани клинички значајни меѓуетнички разлики помеѓу пациентите од белата раса, афро-американските, латино-американските, јапонските или кинеските пациенти во однос на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

Хепатално нарушување
Циротични пациенти со благи нарушувања на црниот дроб (класифицирани како Child Pugh класа А) покажале само мали промени во фармакокинетиката на ривароксабан (1,2 кратно просечно зголемување на AUC на ривароксабан), што е речиси споредливо со здравата група на пациенти со која што биле споредувани. Кај циротични пациенти со умерено хепатално нарушување (класифицирано како Child Pugh класа В), средната AUC на ривароксабан е значително зголемена за 2,3 пати во споредба со здравите волонтери. AUC на неврзаниот ривароксабан е зголемена за 2,6 пати. Овие пациенти исто така, имаат намалена ренална елиминација на ривароксабан, слично на пациентите со умерено ренално нарушување.
Нема податоци кај пациенти со тешко хепатално нарушување.
Инхибицијата на активноста на фактор Ха е зголемена за фактор од 2,6 кај пациенти со умерено хепатално нарушување во споредба со здравите волонтери. Продолжувањето на протромбинското време PT исто така е зголемено за фактор 2,1. Пациентите со умерено хепатално нарушување биле почувствителни на ривароксабан, што резултира со поцврста фармакокинетска/фармакодинамска врска помеѓу концентрацијата и PT.
Ривароксабан е контраиндициран кај пациенти со хепатално нарушување поврзано со коагулопатија и клинички значаен ризик од крварење, вклучувајќи и циротични пациенти од Child Pugh класа В и С (погледнете во точка 4.3).

Ренално нарушување
Преку мерењата на креатинин клиренсот било забележано зголемување на изложеноста на ривароксабан во корелација со намалувањето на реналната функција. Кај лица со лесно (креатинин клиренс од 50 - 80 ml/мин), умерено (креатинин клиренс од 30 - 49 ml/мин) и тешко (креатинин клиренс 15 - 29 ml/мин) бубрежно нарушување има зголемена концентрација на ривароксабан во плазмата (AUC) за 1,4 , 1,5 и 1,6 пати, соодветно. Соодветните зголемувања на фармакодинамските дејства биле поизразени. Кај лицата со благо, умерено и тешко ренално нарушување, целокупната инхибиција на активноста на фактор Ха е зголемена за фактор од 1,5, 1,9 и 2,0, соодветно, во однос на здравите волонтери; Пролонгирањето на PT било зголемено исто така за фактор 1,3, 2,2 и 2,4, соодветно. Нема податоци кај пациенти со креатинин клиренс <15 ml/мин.
Поради високиот степен на врзување за плазматските протеини, за ривароксабан не се очекува дека подлежи на дијализа.
Кај пациенти со креатинин клиренс <15 ml/мин употребата не се препорачува. Ривароксабан треба да се користи со претпазливост кај пациенти со креатинин клиренс од 15 - 29 ml/мин

(погледнете во точка 4.4).

Фармакокинетски податоци кај пациенти
Кај пациенти кои примаат ривароксабан за третман на акутна ДВТ со доза од 20 mg еднаш дневно, средната геометриска концентрација (90% интервал на точност) во периодот од 2 - 4 ч и приближно 24 часа по дозирањето (претставени се приближно максималната и минималната концентрација за време на дозниот интервал) изнесувале 215 (22 - 535) и 32 (6 - 239) mcg/l, соодветно.

Фармакокинетска/фармакодинамска врска
Фармакокинетската/фармакодинамската (PK/PD) врска помеѓу концентрацијата на ривароксабан во плазмата и неколку фармакодинамски крајни цели (инхибиција на фактор Ха, PT, aPTT, Heptest) била проценета по администрација на широк спектар на дози (5 - 30 mg двапати на ден). Врската помеѓу концентрацијата на ривароксабан и активноста на фактор Ха најдобро е опишана со моделот E_{max}. За PT, линеарниот модел на утврдување генерално подобро ги објаснува податоците. Во зависност од различните PT реагенси што се користат, кривата значително се разликува. Кога се користел Неопластин PT, основната вредност на PT била приближно 13 s, а кривата била приближно 3 до 4 s/(100 mcg / l). Резултатите од PK/PD анализите во Фаза II и III биле во согласност со податоците утврдени кај здравите испитаници.

Педијатриска популација
Безбедноста и ефикасноста не е утврдена кај деца и адолесценти на возраст до 18 години.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на единечна доза, фетотоксичност, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсичност кај подмладокот.
Ефектите забележани во студиите за токсичност на повторена доза главно се должеле на нагласената фармакодинамска активност на ривароксабан. Кај стаорци, зголемено плазматско ниво на IgG и IgA било забележано при клинички значајни нивоа на изложеност.
Кај стаорци, не се забележани ефекти врз плодноста кај мажјаците или женките. Во студиите кај животни била забележана репродуктивна токсичност поврзана со фармаколошкиот начин на дејствување на ривароксабан (на пр. хеморагични компликации). Ембрио-фетална токсичност (загуба по имплантацијата, ретардирана/напредната осификација, повеќекратни светло обоени хепатални дамки) и зголемена инциденца на вообичаени малформации, како и промени во плацентата, биле забележани при клинички значајни плазматски концентрации. Во пред и постнаталната студија кај стаорци, била забележана намалена одржливост на потомството при дози што биле токсични за женките.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGENCY FOR MEDICINES AND MEDICAL DEVICES
SHKUP
СКОПЈЕ

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата
манитол
микрокристална целулоза
макрогол
полоксамер
натриум лаурилсулфат
кроскармелоза натриум
безводна колоидна силика
натриум стеарил фумарат

Филм-обвивка
хипромелоза

макрогол
титаниум диоксид (E171)
жолт железо оксид (E172)
црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни некои посебни услови за чување

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PVDC/PVC транспарентна фолија за формирање//Алу фолија), календарско пакување: 28 филм-обложени таблети, во кутија.

Картичката за предупредување на пациентите е вклучена во секоја кутија на лекот

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.
Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев - 1, бр 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-4347/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

01.12.2020/03.04.2026

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ