

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки

Xiltess 2.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан (*rivaroxaban*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгла, двойноизпъкнала, светлорозова филмирана таблетка с надпис „E841“ от едната страна и без надпис от другата страна, с диаметър приблизително 8,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин, е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след остър коронарен синдром (ОКС) с повишени сърдечни биомаркери (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) или симптоматична периферна артериална болест (ПАБ) с висок риск от исхемични събития.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 2,5 mg два пъти дневно.

• ОКС

Пациентите, приемащи Ксилтес 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат в дневна доза от 75–100 mg АСК или дневна доза от 75–100 mg АСК в допълнение към дневна доза от 75 mg клопидогрел или към стандартна дневна доза тиклопидин.

Лечението на отделния пациент трябва да се оценява редовно като се преценява риска от исхемични събития срещу риска от кървене. Решение за продължаване на лечението повече от 12 месеца трябва да се вземе въз основа на състоянието на отделния пациент, тъй като рискът от употреба до 24 месеца е ограничен (вж. точка 5.1).

Лечението с ривароксабан трябва да се започне възможно най-скоро след стабилизацията

ПРОЦЕДУРА ЗА АПТЕКИ ИЛИ ДРУГИ ПРОДАВАТЕЛИ	
Кратка характеристика на продукта (Приложение 1)	
Кл. Рег. №	20230043
Разрешение №	63928 / 14-11-2023
СБ/МА/МР	
Издание №	



ОКС (включително процедури за ревакуларизация); най-рано 24 часа след хоспитализация и в момента, когато обичайно се преустановява парентералната антикоагулантна терапия.

- **КАБ/ПАБ**

Пациенти, приемащи Ксилтес 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат и дневна доза от 75–100 mg АСК.

При пациенти след успешна процедура за ревакуларизация на долен крайник (хирургична или ендovasкуларна, включително хибридни процедури) поради симптоматична ПАБ, не трябва да се започва лечение, докато не се постигне хемостаза (вж. точка 5.1).

Продължителността на лечението трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент въз основа на редовни оценки и трябва да е съобразена със съотношението на риска от тромботични събития спрямо рисковете от кървене.

- **ОКС, КАБ/ПАБ**

Едновременно приложение с антиагрегантна терапия

При пациенти с остро тромботично събитие или съдова процедура и необходимост от двойна антиагрегантна терапия продължаването на Ксилтес 2,5 mg два пъти дневно трябва да бъде оценено в зависимост от вида на събитието или процедурата и схемата на приложение на антиагрегантни средства.

Безопасността и ефикасността на ривароксабан 2.5 mg два пъти дневно в комбинация с двойна антиагрегантна терапия са проучени само при пациенти

- със скорошен ОКС, в комбинация с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин (вж. точка 4.1) и
- след скорошна процедура за ревакуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ, в комбинация с АСК и, ако е приложимо, краткосрочна употреба на клопидогрел (вж. точки 4.4 и 5.1)

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да продължи приема с редовната доза, която е била препоръчана, при следващия планов прием. Не трябва да се приема двойна доза за компенсирание на пропуснатата доза.

Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Ксилтес

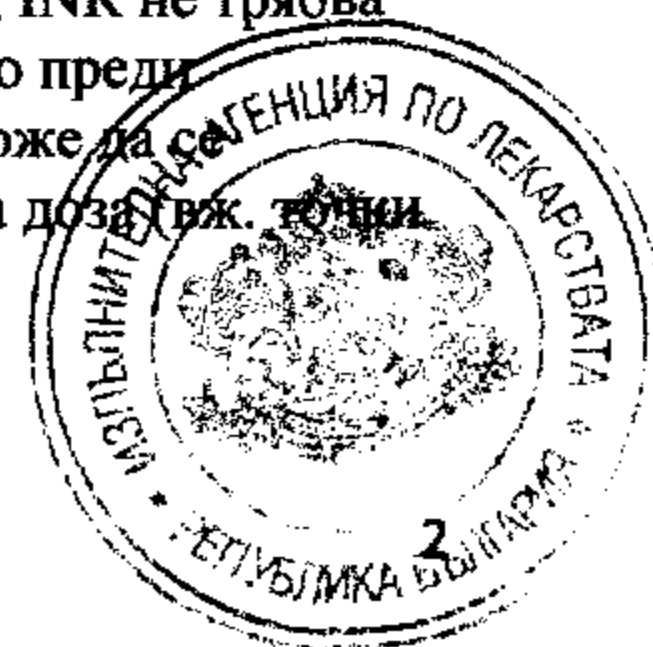
При преминаване от лечение с АВК към лечение с Ксилтес стойностите на международното нормализирано съотношение (INR) могат да бъдат фалшиво повишени след приема на Ксилтес. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Ксилтес и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с Ксилтес към антагонисти на витамин К (АВК)

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Ксилтес към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Ксилтес може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Ксилтес към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на $\geq 2,0$. През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Ксилтес и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Ксилтес. След като се преустанови приема на Ксилтес, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Ксилтес



При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Ксилтес трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

Преминаване от лечение с Ксилтес към парентерални антикоагуланти

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Ксилтес.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Ксилтес трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50–80 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–49 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Ксилтес е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

Старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4).

Телесно тегло

Без корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ривароксабан 2,5 mg таблетки при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Ксилтес 2,5 mg таблетки при деца под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки може да се приема със или без храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Ксилтес може да се разтроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Разтрошената таблетка може да се прилага също и чрез стомашна сонда (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, издано на 14.08.2018 г. точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.



Лезия или състояние, ако бъде сметено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Едновременно лечение на ОКС с антиагрегантна терапия при пациенти с предходен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ПИП) (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение на КАБ/ПАБ с АСК при пациенти с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или всякакъв инсулт в рамките на един месец (вж. точка 4.4).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с ОКС ефикасността и безопасността на ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно е изследвана в комбинация с антиагрегантни средства АСК самостоятелно или АСК плюс клопидогрел/тиклопидин.

При пациенти с висок риск от исхемични събития с КАБ/ПАБ, ефикасността и безопасността на ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно са изследвани в комбинация с АСК.

При пациенти след скорошна процедура за реваascularизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ, ефикасността и безопасността на ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно са изследвани в комбинация само с антиагрегантното средство АСК или с АСК плюс краткосрочна терапия с клопидогрел. Ако се налага двойна антиагрегантна терапия с клопидогрел, тя трябва да е краткосрочна; трябва да се избягва дългосрочна антиагрегантна терапия (вж. точка 5.1).

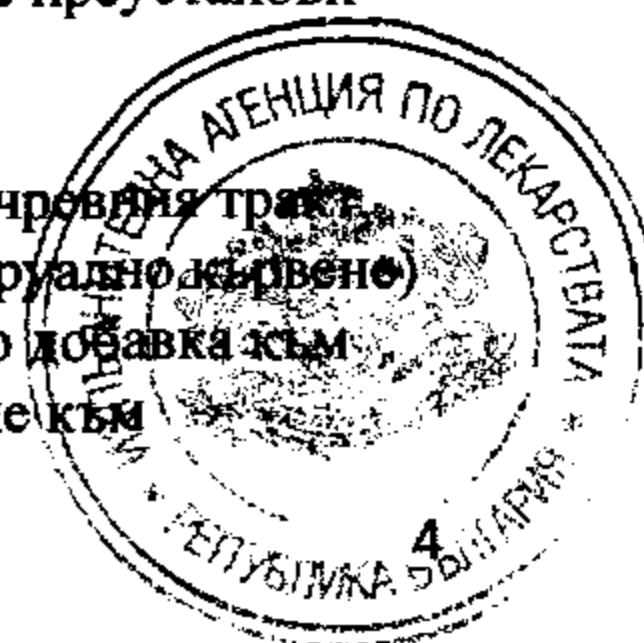
Лечението в комбинация с други антиагрегантни средства, напр. празугрел или тикагрелор, не е проучено и не се препоръчва.

Препоръчва се клинично наблюдение, съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Ксилтес, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Ксилтес трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия (вж. точка 4.9).

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан като добавка към терапия с едно или две антиагрегантни средства. По тази причина, в допълнение към



адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. По тази причина употребата на Ксилтес в комбинация с двойна терапия с антиагрегантни средства при пациенти с установен повишен риск за кървене, трябва да се прецени на фона на ползите по отношение на профилактиката на атеротромботични събития. В допълнение тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, нивата на ривароксабан, измерени с калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, могат да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургия (вж. точка 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене.

Ксилтес трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15-29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс 15-29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2). При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min) получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан, Ксилтес следва да се прилага внимателно (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Ксилтес при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици (като кетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина (АСК) и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите, лекувани с Ксилтес и антиагрегантни средства, трябва да получават едновременно лечение с НСПВС само ако ползите надвишават риска от кървене.

Други рискови фактори за кървене

Както и с други антиагрегантни средства, ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастроэзофагеална рефлуксна болест)



- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с ОКС и пациенти с КАБ/ПАБ:

- ≥ 75 години, ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин. Съотношението полза/риск от лечението трябва да се оценява редовно на индивидуална база.
- с по-ниско телесно тегло (< 60 kg), ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин.
- Пациенти с КАБ с тежка симптоматична сърдечна недостатъчност. Данни от проучване показват, че такива пациенти може да имат по-малко полза от лечение с ривароксабан (вж. точка 5.1).

Пациенти с раково заболяване

Пациентите със злокачествено заболяване може едновременно да са изложени и на по-висок риск от кървене и тромбоза. Индивидуалната полза от антитромботичното лечение трябва да се прецени спрямо риска от кървене при пациенти с активно раково заболяване в зависимост от локацията на тумора, антинеопластичната терапия и стадия на заболяването. Туморите, разположени в стомашно-чревния или пикочно-половия тракт, са свързани с повишен риск от кървене по време на терапията с ривароксабан.

При пациенти със злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, употребата на ривароксабан е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти с клапни протези

Ривароксабан не трябва да се използва за тромбoproфилактика при пациенти, които наскоро са претърпели транскатетърна смяна на аортната клапа (ТКСАК). Безопасността и ефикасността на ривароксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че ривароксабан осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Ксилтес не се препоръчва при тези пациенти.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (ДДПОАК), включително ривароксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройно позитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с ДДПОАК може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Пациенти с инсулт в миналото и/или ПИП

Пациенти с ОКС

Ксилтес 2,5 mg е противопоказан за лечение на ОКС при пациенти с предходен инсулт или ПИП (вж. точка 4.3). Проучени са малко на брой пациенти с ОКС с предходен инсулт или ПИП, но ограничените данни по отношение на ефикасността показват, че тези пациенти нямат полза от лечението.

Пациенти с КАБ/ПАБ

Не са проучвани пациенти с КАБ/ПАБ с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или исхемичен, нелакунарен инсулт през предходния месец (вж. точка 4.3).

Не са проучвани пациенти след скорошни процедури за реваascularизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ с предходен инсулт или ПИП. При тези пациенти, получаващи двойна антиагрегантна терапия, трябва да се избягва лечение с Ксилтес 2,5 mg.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антиагрегантни средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален



хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромбопрофилактика. Няма клиничен опит с употребата на ривароксабан 2,5 mg и антиагрегантни средства в тези ситуации. Приемът на инхибитори на тромбоцитната агрегация трябва да се преустанови, както се препоръчва в Кратката характеристика на продуктите.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална/спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък (вж. точка 5.2). Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно.

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки трябва да бъде спряно по възможност поне 12 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако на даден пациент предстои планова хирургична намеса и антиагрегантният ефект е нежелан, трябва да се спре употребата на инхибитори на тромбоцитната агрегация в съответствие с предоставената от производителя информация относно предписването.

Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Ксилтес трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точки 5.1 и 5.2).

Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

Информация за помощните вещества

Ксилтес съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна C_{max} със значително повишаване на



фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Ксилтес при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например, кларитромицин (500 mg два пъти дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и C_{max} на ривароксабан. Взаимодействието с еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване с 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирано с агрегацията на тромбоцитите, нивата на P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите. Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).



SSRIs/SNRIs

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

Варфарин

Преминването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Неопластин) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели като активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Не са наблюдавани клинично релевантни взаимодействия с храни (вж. точка 4.2)..

Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

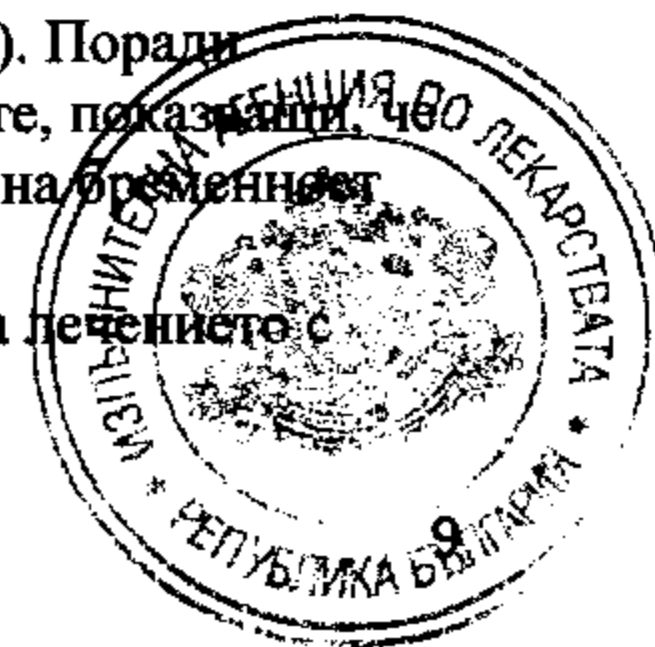
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при бременни жени не са установени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Ксилтес е противопоказан по време на бременността (вж. точка 4.3).

Жените с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.



Кърмене

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Ксилтес е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ривароксабан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8).

Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет основни проучвания фаза III (вж. Таблица 1).

Общо 69 608 възрастни пациенти в деветнадесет проучвания фаза III и 488 педиатрични пациенти в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III са с експозиция на ривароксабан.

Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания при възрастни и педиатрични пациенти фаза III

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1-21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца



Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно или заедно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца
	3 256**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

* Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

** От проучването VOYAGER PAD

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу) (Таблица 2). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

Таблица 2: Честота на събитията на кървене* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания при възрастни и педиатрични пациенти фаза III

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини
	8,38 на 100 пациентогодини #	0,74 на 100 пациентогодини ***

* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани докладвани и оценени.

** В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития.

*** Приложен е селективен подход за събиране нежелани събития



От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с ривароксабан, при възрастни и педиатрични пациенти са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органични класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

много редки ($< 1/10\,000$)

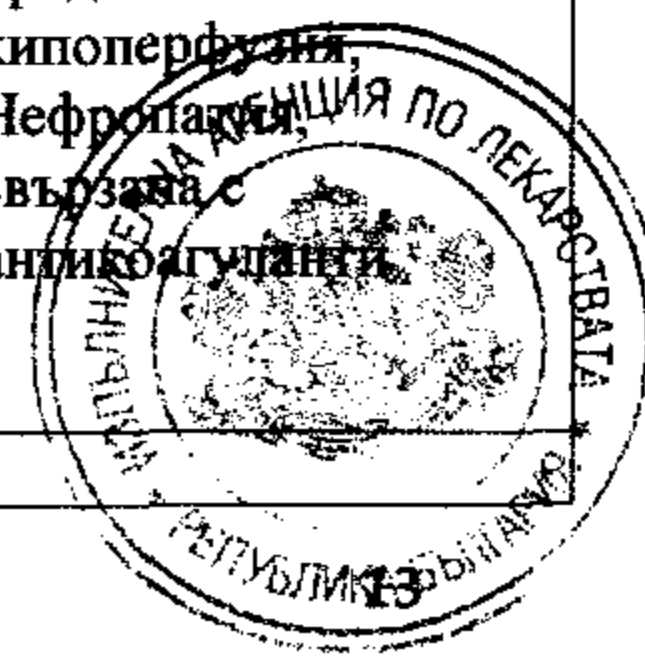
с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

Таблица 3: Всички нежелани реакции, съобщени при възрастни пациенти в клинични проучвания фаза III или при постмаркетингова употреба* и в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III при педиатрични пациенти

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) ^A , тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от	Сухота в устата			



венците, стомашно- чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно- чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A				
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена ГГТ ^A	Жълтеница, повишени стойности на конюгирания билирубин (със или без едновременно повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens- Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартимент синдром в резултат на кървене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на урейта в кръвта)				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия, Нефропатия, свързана с антикоагуланти
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				



Повишена температура ^А , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток ^А		
Изследвания				
	Повишена LDH ^А , повишена липаза ^А , повишена амилаза ^А			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), конгузия, секреция от рани ^А		Съдова псевдоаневризма ^В		

А: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

Б: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени <55 години

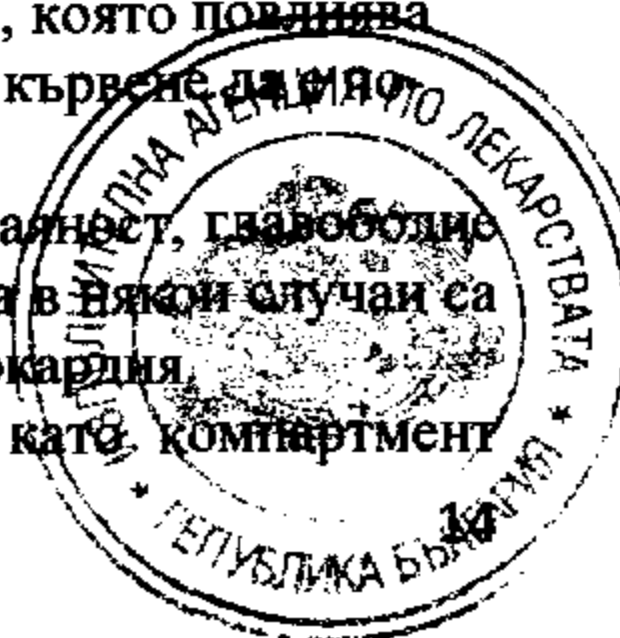
В: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития в избрани проучвания фаза III. Честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана лекарствена реакция след анализ на тези проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на ривароксабан може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повишава хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да бъде силно и/или по-продължително.

Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия. Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент



синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия, или нефропатия, свързана с антикоагуланти при използване на ривароксабан. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 1 960 mg. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за усложнения, свързани с кървене, или други нежелани реакции (вж. точка „Поведение при кървене“). Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Съществува специфичен антагонист (андексанет алфа) за обръщане на фармакодинамичния ефект на ривароксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (КПТК), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (АКПТК) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случай на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромбозни средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (РТ) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ($r=0,98$), ако за теста се използва Неопластин. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти.

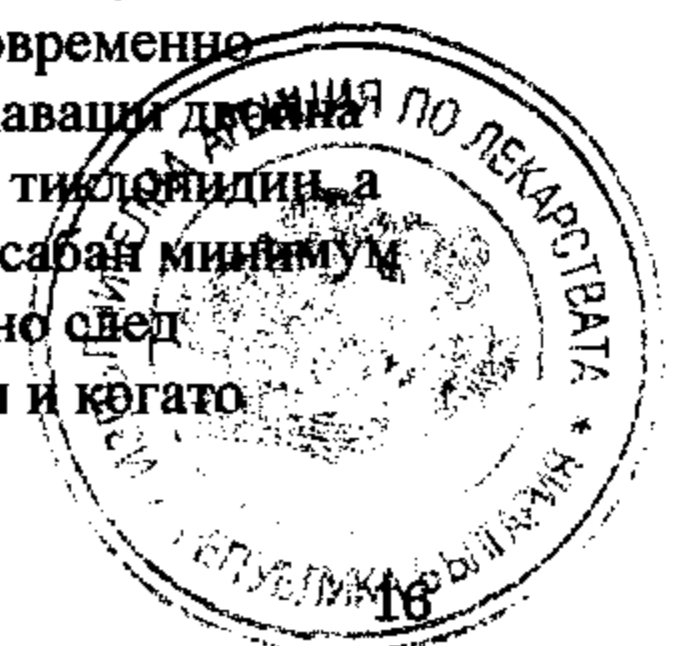
В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n = 22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Неопластин с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и НерTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

ОКС

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан за профилактика на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (МИ) или инсулт при пациенти със скорошен ОКС (инфаркт на миокарда със ST-елевация [STEMI], инфаркт на миокарда без ST-елевация [NSTEMI] или нестабилна ангина [НА]). При основното двойно-сляпо проучване ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 пациенти са рандомизирани на случаен принцип в съотношение по брой 1:1:1 в една от трите групи с различно лечение: ривароксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно, 5 mg перорално два пъти дневно или плацебо два пъти дневно, прилагани едновременно само с АСК или с АСК плюс тиенопирин (клопидогрел или тиклопидин). Пациентите с АСК под 55-годишна възраст са имали захарен диабет или предишен МИ. Медианата на продължителност на проведеното лечение е 13 месеца, а общата продължителност е до почти 3 години. 93,2% от пациентите са получавали едновременно лечение с АСК плюс тиенопирин, а 6,8% - само с АСК. От пациентите, получаващи двойна антиагрегантна терапия, 98,8% са получавали клопидогрел, 0,9% са получавали тиклопидин, а 0,3% са получавали празугрел. Пациентите са получавали първата доза ривароксабан минимум 24 часа и до 7 дни (средно 4,7 дни) след приема в болница, но възможно най-рано след стабилизиране на ОКС събитието, включително процедури за ревакуларизация и когато обичайно би била преустановена парентералната антикоагулантна терапия.



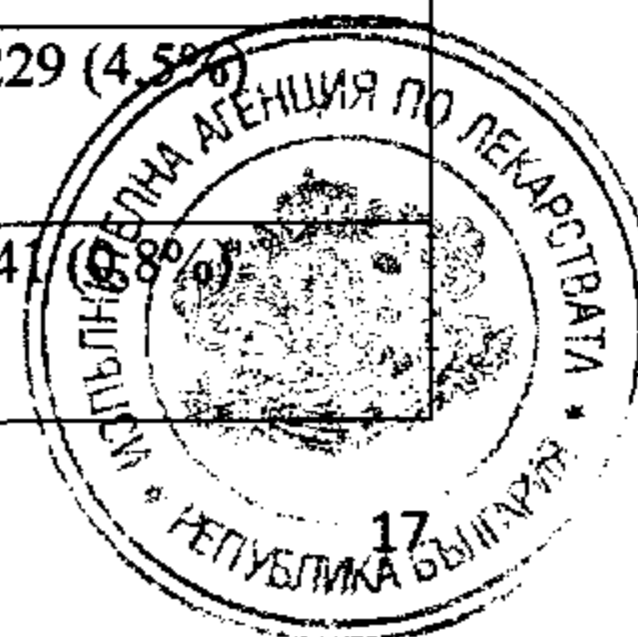
И двете схеми на лечение с ривароксабан (2,5 mg два пъти дневно и 5 mg два пъти дневно) са били ефективни по отношение на допълнително намаляване на честотата на СС събития на фона на стандартна терапия с тромбоцитни антиагреганти. Дозировката 2,5 mg два пъти дневно намалява смъртността и има доказателства, че по-ниската доза е свързана с по-нисък риск за кървене и по тази причина ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин се препоръчва за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след ОКС с повишени сърдечни биомаркери.

В сравнение с плацебо ривароксабан понижава значително първичната съставна крайна точка СС смърт, МИ или инсулт. Ползата се основава на намаление на СС смърт и МИ, като се появява рано с постоянен ефект от терапията през целия период на лечение (вж. Таблица 4 и Фигура 1). Също така значително е понижена и първата вторична крайна точка (смърт независимо от причината, МИ или инсулт). Допълнителен ретроспективен анализ показва номинално значително понижение в честотите на тромбозирането на стентове в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4). Честотите на събитията по отношение на основния резултат за безопасността (значителни non-coronary artery bypass graft (CABG) TIMI събития с кървене) са били по-високи при пациенти, които са лекувани с ривароксабан в сравнение с пациенти, които получават плацебо (вж. таблица 6). Честотите на събитията са били обаче балансирани между ривароксабан и плацебо за компонентите на леталните събития на кървене, хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства, и хирургическа намеса за продължаващо кървене.

В Таблица 5 са представени резултатите за ефикасността при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Резултатите за безопасността в тази подгрупа пациенти, подложени на ПКИ, са сравними с общите резултати за безопасността. Пациентите с повишени биомаркери (тропонин или СК-МВ) и без предшестващ инсулт/ТИА съставляват 80% от изследваната популация. Резултатите при тази популация пациенти също съответстват на общите резултати за ефикасността и безопасността.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром*	
	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно, N=5 114 n (%) Коефициент на Риск (HR) (95% ДИ) p-стойност ^{b)}	Плацебо N=5 113 n (%)
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Смърт независимо от причината, МИ или инсулт	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Сърдечно-съдова смърт	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Смърт независимо от причината	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%)
Инсулт	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (3,7%)



Тромбозиране на стент	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)
-----------------------	--	-----------

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

* статистически превъзхождащи

** номинално значими

Таблица 5: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51 при пациенти, подложени на ПКИ

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром, подложени на ПКИ ^{а)}	
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно, N=3 114 n (%) HR (95% CI) p-стойност ^{б)}	Плацебо N=3 096 n (%)
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Сърдечно-съдова смърт	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Смърт независимо от причината	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%)
Инсулт	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p=0,360	21 (0,7%)
Тромбозиране на стент	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p=0,026**	71 (2,3%)

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

** номинално значими

Таблица 6: Резултати за безопасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51

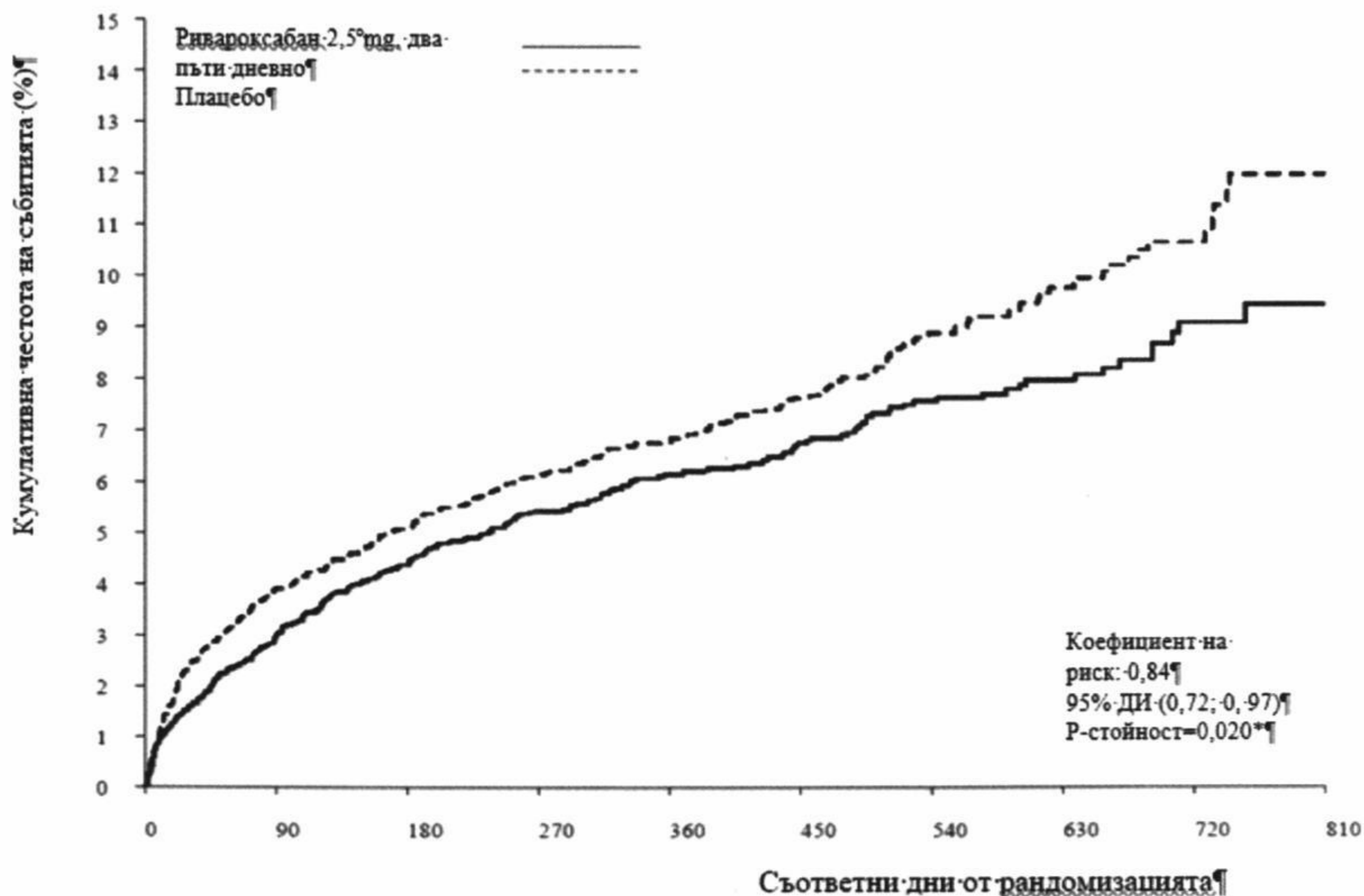
Изследвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром ^{а)}	
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно, N=5 115 n (%) HR (95% CI) p-стойност ^{б)}	Плацебо N=5 125 n (%)
Non-CABG TIMI събития със силно кървене	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p=<0,001*	19 (0,4%)
Летални събития на кървене	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p=0,450	9 (0,2%)
Симптоматичен вътречерепен кръвоизлив	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p=0,037	5 (0,1%)
Хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства	3 (0,1%)	3 (0,1%)



Хирургическа намеса за продължаващо кървене	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Кръвопреливане на 4 или повече единици кръв в рамките на 48 часа	19 (0,4%)	6 (0,1%)

- а) популация за проучване на безопасността, с лечение
б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност
* статистически значимо

Фигура 1: Време до първо настъпване на първичната крайна точка за ефикасност (СС смърт, МИ или инсулт)



Брой рискови пациенти										
Ривароксабан	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Плацебо	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87



КАБ/ПАД

Проучването фаза III COMPASS (27 395 пациенти, 78,0% мъже, 22,0% жени) демонстрира ефикасността и безопасността на ривароксабан за профилактика на съставен резултат СС смърт, МИ, инсулт при пациенти с КАБ или симптоматична ПАБ с висок риск от исхемични събития. Пациентите са проследявани за период с медиана 23 месеца и максимум 3,9 години.

Участниците без постоянна нужда от лечение с инхибитор на протонната помпа са рандомизирани да получават пантопразол или плацебо. Всички пациенти след това са рандомизирани 1:1:1 на лечение с ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно/АСК 100 mg веднъж дневно, ривароксабан 5 mg два пъти дневно или АСК 100 mg веднъж дневно самостоятелно и съответстващите им плацебо.

Пациентите с КАБ са имали многосъдова КАБ и/или предишен МИ. При пациенти на възраст <65 години е било необходимо да имат атеросклероза, засягаща поне две съдови легла или поне два допълнителни сърдечносъдови рискови фактора.

Пациентите с ПАБ са имали предишни интервенции като байпас хирургия или перкутанна транслуминална ангиопластика, или ампутация на крайник или стъпало по повод артериална съдова болест или интермитентна клаудикация със съотношение на артериалното налягане между глезена и ръката <0.90 и/или значителна периферна артериална стеноза, или предишна каротидна реваскуларизация, или асимптоматична стеноза на каротидната артерия $\geq 50\%$.

Изключващите критерии включват необходимостта от двойна антиагрегантна терапия или друга, различна от АСК антиагрегантна или перорална антикоагулантна терапия и пациенти с висок риск от кървене или сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване <30%, или клас III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (НЙКА), или някакъв исхемичен, нелакунарен инсулт в рамките на 1 месец или анамнеза за хеморагичен или лакунарен инсулт.

Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно превъзхожда АСК 100 mg за намаляване на първичния съставен резултат СС смърт, МИ и инсулт (вж. Таблица 7 и Фигура 2).

При пациенти, които са получавали ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно се наблюдава значително повишаване на първичния резултат за безопасност (събития на голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH) в сравнение с пациентите, получавали АСК 100 mg (вж. Таблица 8). За първичния резултат за ефикасност, наблюдаваната полза от ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно плюс АСК 100 mg веднъж дневно в сравнение с АСК 100 mg веднъж дневно е HR 0,89 (95% ДИ 0,7-1,1) при пациенти ≥ 75 години (честота: 6,3% спрямо 7,0%) и HR=0,70 (95% ДИ 0,6-0,8) при пациенти <75 години (честота 3,6% спрямо 5,0%). За голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH, наблюдаваното повишение на риска е HR 2,12 (95% ДИ 1,5-3,0) при пациенти ≥ 75 години (5,2% спрямо 2,5%) и HR=1,53 (95% ДИ 1,2-1,9) при пациенти <75 години (2,6% спрямо 1,7%).

Приложението на пантопразол 40 mg веднъж дневно в допълнение към антиагрегантно изпитвано лекарство при пациенти без клинична нужда от инхибитор на протонната помпа показва, че няма полза по отношение на превенция на събития на горния стомашно-чревен тракт (т.е. съставната от кървене от горния стомашно-чревен тракт, язва на горния стомашно-чревен тракт, или обструкция или перфорация на горния стомашно-чревен тракт); честотата на поява на събития на горния стомашно-чревен тракт е 0,39/100 пациентогодини при групата с приложение на пантопразол 40 mg веднъж дневно и 0,44/100 пациентогодини при групата с приложение на плацебо веднъж дневно.

Таблица 7: Резултати за ефикасност от фаза III COMPASS



Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ ^{а)}					
	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=9 152		АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126		HR (95% ДИ)	p-стойност ^{б)}
Терапевтична доза	Пациенти със събития	КМ %	Пациенти със събития	КМ %		
Инсулт, МИ или СС смърт	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p=0,00004*
- Инсулт	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p=0,00006
- МИ	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p=0,14458
- СС смърт	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p=0,02053
Обща смъртност	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Остра исхемия на крайниците	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

а) популация с намерение за лечение (*intention to treat*), включена в анализа, първични анализи

б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност

* Намалването на първичния резултат за ефикасност е статистически превъзхождащо. ДИ: доверителен интервал ; КМ %: оценки по Kaplan-Meier за кумулативния риск от инциденти, изчислен за 900 дни; СС: сърдечно-съдови ; МИ: миокарден инфаркт

Таблица 8: Резултати за безопасност от фаза III COMPASS

Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ ^{а)}		
	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно, N=9 152 n (Кум. риск %)	АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126 n (Кум. риск %)	Коефициент на риск (95 % ДИ) p-стойност ^{б)}
Голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Летално събитие на кървене	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Симптоматично кървене в критичен орган (нелетално)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679

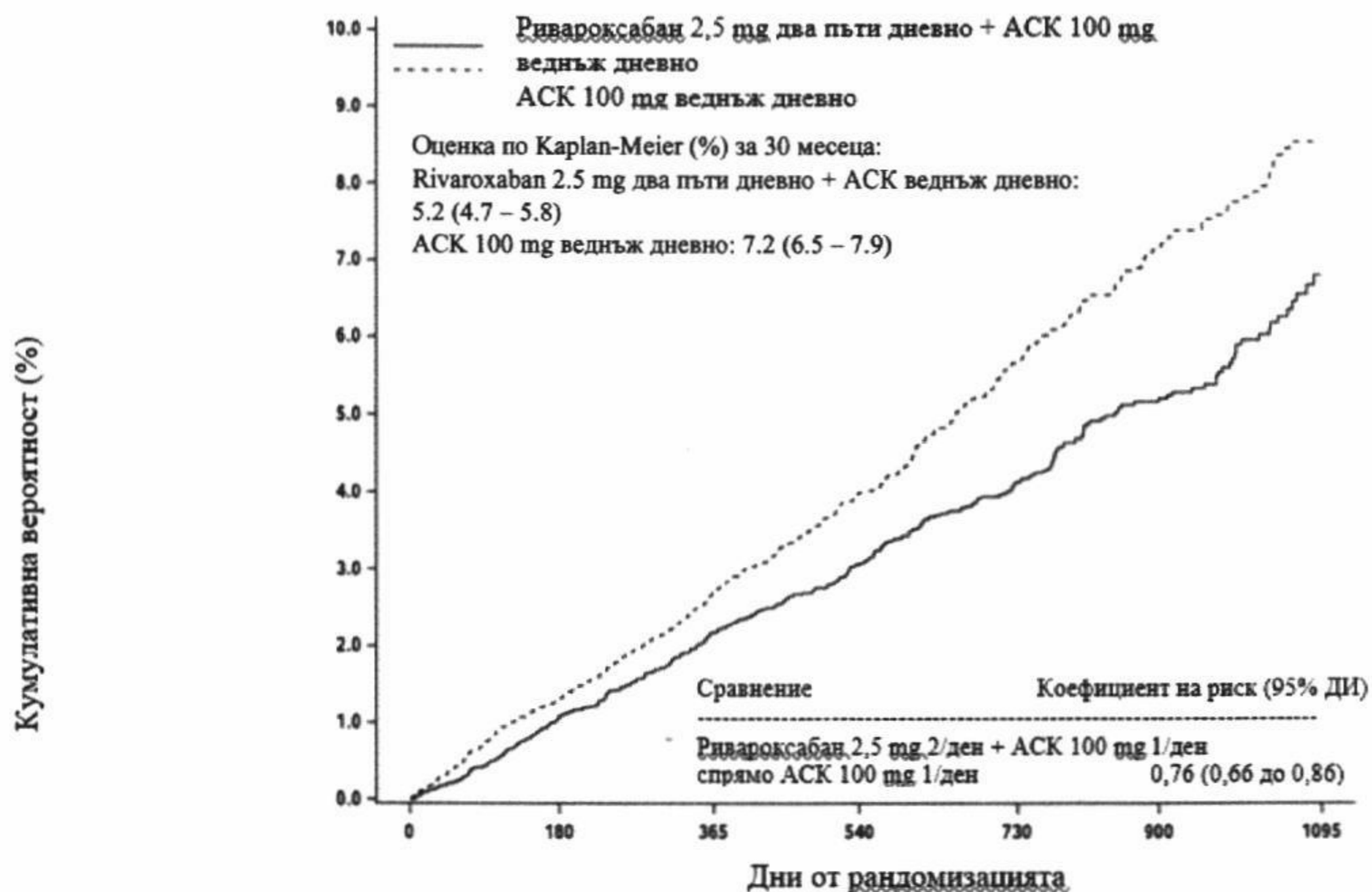


- Кървене от мястото на хирургичната интервенция, налагащо повторна операция (нелетално, не в критичен орган)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Кървене, водещо до хоспитализация (нелетално, не в критичен орган, не се изисква повторна операция)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p <0,00001
- С нощен престой	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p <0,00001
- Без нощен престой	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Голямо стомашно-чревно кървене	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p <0,00001
Голям вътречерепен кръвоизлив	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

- а) популация с намерение за лечение (*intention to treat*), включена в анализа, първични анализи
- б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност
- ДИ: доверителен интервал; Кум. риск: кумулативен риск (оценки по Kaplan-Meier) на 30-тия месец; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международно дружество по тромбоза и хемостаза)



Фигура 2: Време до първата поява на първичен резултат за ефикасност (инсулт, миокарден инфаркт, сърдечносъдова смърт) в COMPASS



Ривароксабан 2,5 mg 2/ден	Брой рискови пациенти							
	+ АСК 100 mg 1/ден	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
АСК 100 mg 1/ден	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668	

ДИ: доверителен интервал

Пациенти със скорошна процедура за реваascularизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ

При основното двойно-сляпо проучване фаза III VOYAGER PAD, 6 564 пациенти след скорошна успешна процедура за реваascularизация на долен крайник (хирургична или ендоваскуларна, включително хибридни процедури) поради симптоматична ПАБ са разпределени на случаен принцип в една от две групи на антиагрегантна терапия: ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно или АСК 100 mg веднъж дневно, в съотношение 1:1. На пациентите е било позволено да получават допълнително стандартна доза клопидогрел веднъж дневно в продължение на до 6 месеца. Целта на проучването е да се докаже ефикасността и безопасността на ривароксабан плюс АСК за профилактиката на миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, СС смърт, остра исхемия на крайниците или голяма ампутация със съдова етиология при пациенти след скорошни успешни процедури за реваascularизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ. Включени са пациенти на възраст ≥ 50 години с документирана умерена до тежка симптоматична атеросклеротична ПАБ на долен крайник, доказана чрез всичките оценки, както следва: клинична (т.е. функционални ограничения), анатомична (т.е. доказана с образно изследване ПАБ дистално на външната илиачна артерия) и хемодинамична (индекс глезен-мишница [ИГМ] $\leq 0,80$ или индекс пръст на крака-мишница [ИПКМ] $\leq 0,60$ при пациенти без предишна анамнеза за реваascularизация на крайник или ИГМ $\leq 0,85$ или ИПКМ $\leq 0,65$ при пациенти с предишна анамнеза на реваascularизация на крайник). Изключени са пациенти, нуждаещи се от двойна антиагрегантна терапия за > 6 месеца или допълнителна антиагрегантна терапия, различна от АСК и клопидогрел, или перорална антикоагулантна терапия, както и пациенти с анамнеза за вътречерепен кръвоизлив, инсулт или ПИП, или пациенти с eGFR < 15 ml/min. Средната продължителност на проследяване е 24 месеца, а максималното проследяване е



4,1 години. Средната възраст на включените пациенти е 67 години и 17% от пациентската популация е >75 години. Медианата на времето от индексната процедура за реваскуларизация до започване на лечението по проучването е 5 дни при общата популация (6 дни след хирургична и 4 дни след ендоваскуларна реваскуларизация, включително хибридни процедури). Общо 53,0% от пациентите са получили краткосрочна фонова терапия с клопидогрел със средна продължителност 31 дни. Според протокола на проучването лечението може да бъде започнато възможно най-скоро, но не по-късно от 10 дни след успешна определяща процедура за реваскуларизация и след като е осигурена хемостаза. Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно има превъзходство по отношение на намаляването на първичния съставен резултат – миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, СС смърт, остра исхемия на долен крайник и голяма ампутация със съдова етиология в сравнение с приложение само на АСК (вж. Таблица 9). Първичният резултат за безопасност -ТМІ събития със силно кървене - е с увеличение при пациенти, лекувани с ривароксабан и АСК, без увеличение по отношение на летално кървене или вътречерепен кръвоизлив (вж. Таблица 10). Вторичните резултати за ефикасност са изследвани в предварително определен, йерархичен порядък (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Резултати за ефикасност от фаза III VOYAGER PAD

Изследвана популация	Пациенти след скорошни процедури за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=3 286 n (кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 mg веднъж дневно N=3 278 n (кум. риск %) ^{b)}	Коефициент на риск (95% ДИ) ^{c)}
Първичен резултат за ефикасност^{d)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{d)}*
- МИ	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Исхемичен инсулт	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- СС смърт	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Остра исхемия на крайниците ^{e)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Голяма ампутация със съдова етиология	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Вторичен резултат за ефикасност			
Непланирана индексна реваскуларизация на крайник поради рецидивираща исхемия на крайник	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p=0,0140 ^{d)} *
Хоспитализация поради коронарна или периферна причина (един от двата крайника) с тромботичен произход	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p<0,0001 ^{d)} *
Смъртност по всякаква причина	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Събития на ВТЕ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)



- a) анализирана *intent to treat* популация, първични анализи, ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните проучвания)
- b) съставен от миокарден инфаркт (МИ), исхемичен инсулт, СС смърт (СС смърт и смърт с неизвестна причина), остра исхемия на крайниците (ОИК) или голяма ампутация със съдова етиология
- b) взема се под внимание само първата поява на анализирания събитие в рамките на обхвата от данни за даден участник
- c) HR (95% ДИ) е базиран на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е единствената ковариата.
- d) Едностранныя р-стойност е базирана на log-rank теста, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е фактор.
- e) острата исхемия на крайниците се дефинира като внезапно значимо влошаване на перфузията в крайниците или с нов пулсов дефицит, или налагащо терапевтична интервенция (т.е. тромболиза или тромбектомия, или спешна реваскуларизация) и водещо до хоспитализация
- * Намалването на резултата за ефикасност има статистическо превъзходство.
- ОИК: остра исхемия на крайниците; ДИ: доверителен интервал; МИ: миокарден инфаркт; СС: сърдечносъдова; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните проучвания)

Таблица 10: Резултати за безопасност от фаза III VOYAGER PAD

Изследвана популация	Пациенти след скорошни процедури за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=3 256 n (кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 mg веднъж дневно N=3 248 n (кум. риск %) ^{b)}	Коефициент на риск (95% ДИ) ^{b)} р-стойност ^{c)}
ТМИ със силно кървене (CABG / не-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p=0,0695
- Летално кървене	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Вътречерепен кръвоизлив	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
- Явно кървене, свързано със спадане на Hb $\geq 5g/dL$ / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Голямо кървене по критериите на ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p=0,0068
- Летално кървене	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Нелетално кървене в критичен орган	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)
Клинично значимо неголямо кървене по критериите на ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

a) Популация за анализ на безопасността (всички рандомизирани участници с поне една доза от изпитваното лекарство), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните изпитвания)

b) n = брой участници със събития, N = брой участници в риск, %=100 * n/N, n/1000 пациентогодини = съотношение на броя на пациентите с инцидент/кумулятивно време в риск



- ^{a)} HR (95% ДИ) е базиран на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е единствената ковариата.
- ^{b)} Двустранната p-стойност е базирана на log-rank теста, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е фактор

КАБ със сърдечна недостатъчност

Проучването **COMMANDER HF** включва 5 022 пациенти със сърдечна недостатъчност и значима коронарна артериална болест (КАБ) след хоспитализация поради декомпенсирана сърдечна недостатъчност (СН), които са разпределени на случаен принцип в една от двете групи на лечение: съответно ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно (N=2 507) или съответстващото плацебо (N=2 515). Медианата на общата продължителност на лечението е 504 дни. Пациентите трябва да са имали симптоматична СН в продължение на най-малко 3 месеца и левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 40\%$ в рамките на една година от включването в проучването. На изходното ниво медианата на фракцията на изтласкване е 34% (IQR: 28%-38%) и 53% от участниците са с клас III или IV по NYHA. Първичният анализ за ефикасност (т.е. съставен резултат от смъртност по всякакви причини, МИ или инсулт) не показва статистически значима разлика между групата на ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно и групата на плацебо с HR=0,94 (95% ДИ 0,84–1,05), p = 0,270. За смъртност по всякакви причини няма разлика между ривароксабан и плацебо по отношение броя на събитията (честота на събитията на 100 пациентогодини; 11,41 спрямо 11,63, HR: 0,98; 95% ДИ: 0,87 до 1,10; p = 0,743). По отношение на МИ честотата на събитията на 100 пациентогодини (ривароксабан спрямо плацебо) е 2,08 спрямо 2,52 (HR 0,83; 95% ДИ: 0,63 до 1,08; p = 0,165), а по отношение на инсулт честотата на събитията на 100 пациентогодини е 1,08 спрямо 1,62 (HR: 0,66; 95% ДИ: 0,47 до 0,95; p=0,023). Основният резултат по отношение на безопасността (т.е. съставният резултат от летално кървене или кървене в рисковата област с потенциал за трайно увреждане) се наблюдава съответно при 18 (0,7%) пациенти в групата на лечение с ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно и при 23 (0,9%) пациенти в групата на плацебо (HR=0,80; 95% ДИ: 0,43–1,49; p=0,484). В групата на ривароксабан е наблюдавано статистически значимо увеличение по отношение на голямо кървене по ISTH в сравнение с плацебо (честота на събитията на 100 пациентогодини: 2,04 спрямо 1,21, HR 1,68; 95% ДИ: 1,18 до 2,39; p=0,003). При пациенти с лека и умерена сърдечна недостатъчност ефектите от лечението в проучваната подгрупа на проучването COMPASS са сходни с тези на цялата проучвана популация (вж. точка КАБ/ПАБ).

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

В спонсорирано от изследователя, рандомизирано, отворено многоцентрово проучване със заслепена оценка на крайните точки, ривароксабан е сравнен с варфарин при пациенти с анамнеза за тромбоза, диагностицирани с антифосфолипиден синдром и с висок риск от тромбоемболични събития (положителни при всичките 3 антифосфолипидни теста: лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I). Проучването е прекратено преждевременно след включването на 120 пациенти поради твърде много събития сред пациентите в групата на ривароксабан. Средното проследяване е 569 дни. 59 пациенти са рандомизирани на ривароксабан 20 mg (15 mg за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min) и 61 на варфарин (INR 2,0-3,0). Тромбоемболични събития се проявяват при 12% от пациентите, рандомизирани на ривароксабан (4 исхемични инсулта и 3 миокардни инфаркта). Не са съобщавани събития при пациенти, рандомизирани на варфарин. Масивно кървене се наблюдава при 4-ма пациенти (7%) от групата на ривароксабан и при 2-ма пациенти (3%) от групата на варфарин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации (C_{max}) се достигат 2-4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80-100%) за доза от 2,5 mg и 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или C_{max} при дозите 2,5 mg и 10 mg. Ривароксабан таблетки от 2,5 mg и 10 mg могат да се приемат с или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден. При високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Това е по-силно изявено на гладно, от колкото след прием на храна. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и C_{max}) е била сравнима при 20 mg ривароксабан, приложен перорално като разтрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен V_{ss} приблизително 50 литра.

Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на amidните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 L/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади възрастни и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

Специални популации

Пол

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.



Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

Различни категории в зависимост от теглото

Прекомерни отклонения в телесното тегло (<50 kg или >120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

Междуетнически различия

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

Чернодробно увреждане

Пациенти с цироза и лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци. AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено – 2,1 пъти. Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно PK/PD съотношение между концентрацията и PT. Ксилтес е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с лека (креатининов клирънс 50-80 ml/min), умерена (креатининов клирънс 30-49 ml/min) и тежка (креатининов клирънс 15-29 ml/min) степен на бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4; 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5; 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено – съответно 1,3; 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Ксилтес трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15-29 ml/min (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно за профилактика на атеротромботични събития при пациенти с ОКС, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2-4 часа и около 12 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 47 (13 - 123) и 9,2 (4,4 - 18) mcg/l.



Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, PT, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5-30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E_{max} модел. По отношение на PT моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани PT реагенти. При използване на Неопластин PT, PT на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при показанията ОКС и КАБ/ПАБ при деца и юноши на възраст до 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално проучване при плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие:

Хипромелоза 3 cPs (E464)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553 b)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

30 месеца

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

56, 98 или 100 филмирани таблетки в блистери от OPA/Al/PVC//Al, опаковани в картонена кутия.

Един блистер съдържа 10 или 14 филмирани таблетки, в зависимост от вида опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разтрошаване на таблетките

Таблетките Ксилтес могат да се разтрошат и да се суспендират в 50 ml вода, и да се приложат чрез назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене след потвърждение, че сондата е разположена в стомаха. След това сондата трябва да се промие с вода. Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва приложение на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и във връзка с това до намалена експозиция на активното вещество. Не се изисква ентéralно хранене веднага след приложение на това лекарство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ксилтес 2,5 mg филмирани таблетки: Рег. №: 20230043

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.02.2023 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2023 г.

