

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210178
Разрешение №	67778
BG/MA/MP	06-02-2025
Одобрен №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тинбан 10 mg филмирани таблетки
Thinban 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 177,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова, филмирана, кръгла таблетка с диаметър около 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „T“ от едната страна на таблетката и „1R“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на колянната става.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидиви на ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става

Препоръчителната доза е 10 mg ривароксабан, приети перорално един път дневно.

Първоначалната доза трябва да бъде приета 6 до 10 часа след операцията, при условие че е налице хемостаза.

Продължителността на лечението зависи от индивидуалния риск за венозен тромбоемболизъм на всеки пациент, който се определя от вида на ортопедичната операция.

- За пациенти, подложени на голяма операция на тазобедрената става, се препоръчва продължителност на лечението 5 седмици.
- За пациенти, подложени на голяма операция на коляното, се препоръчва продължителност на лечението 2 седмици



Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Тинбан незабавно и на следващия ден да продължи с приема веднъж дневно както преди.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ

Препоръчителната доза за начално лечение на остри ДВТ или БЕ е 15 mg два пъти дневно през първите три седмици, последвана от доза от 20 mg веднъж дневно за продължаващото лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

При пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от сериозни преходни рискови фактори (т.е. наскоро прекарана сериозна операция или травма) трябва да се обмисли краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца). По-продължителна терапия трябва да се обмисли при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, които не са свързани със сериозни преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДВТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се счита, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика с Тинбан 10 mg веднъж дневно, трябва да се обмисли прием на Тинбан 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията и изборът на дозата трябва да се определят индивидуално след внимателна оценка на съотношението между ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

	Период от време	Схема на прилагане	Обща дневна доза
Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	От Ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	След завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

За да се улесни преминаването от лечение с доза от 15 mg към лечение с доза от 20 mg след Ден 21 е налична опаковка за започване на лечението с Тинбан за лечение на ДВТ/БЕ.

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Тинбан, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Тинбан за един ден. В този случай може да се приемат две таблетки от 15 mg наведнъж. На следващия ден пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно, както е препоръчано.

Ако във фазата на лечение с прием веднъж дневно се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Тинбан и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се приема двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

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

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, лечението с АВК трябва да се прекрати и да започне лечение с Тинбан, когато INR е $\leq 2,5$.

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Тинбан стойностите на Международно Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) ще бъдат фалшиво понижени.



след приема на Тинбан. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Тинбан и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с Тинбан към антагонисти на витамин К (ABK)

Съществува вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна при преминаване от лечение с Тинбан към ABK. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Тинбан може да допринесе за повишени стойности на INR.

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

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Тинбан

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

Преминаване от лечение с Тинбан към парентерални антикоагуланти

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант по времето, когато трябва да се приеме следващата доза Тинбан.

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 Тинбан трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

- За профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, не се налага промяна на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране: пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли понижаване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg веднъж дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надвишава риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетичния модел, който е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).



Когато препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

Чернодробно увреждане

Тинбан 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).

Популация в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2)

Телесно тегло

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2)

Пол

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ривароксабан 10 mg таблетки при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина Тинбан 10 mg таблетки не се препоръчва за употреба при деца под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

Тинбан е предназначен за перорално приложение.

Таблетките могат да се приемат със или без храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

Разтрошаване на таблетките

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

Натрошената таблетка Тинбан може да се прилага също и чрез стомашна сонда (вж. точка 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако се счита, че представляват 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, наскоро претърпяна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или suspectни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременно 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, аликсабан и др.), освен при специфични обстоятелства като промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на проходим централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).



Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цирроза 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

През целия период на лечение се препоръчва клинично наблюдение, в съответствие с антикоагулационната практика.

Риск от кървене

Както и при други антикоагуланти, пациентите, които приемат Тинбан, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употреба с повишено внимание при заболявания с повишен риск от кървене. Приложението на Тинбан трябва да се преустанови, ако настъпи тежък кръвоизлив (вж. точка 4.9).

В клиничните проучвания кървенето от лигавиците (напр. епистаксис, гингивално, гастроинтестинално, урогенитално, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия са наблюдавани по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с АВК лечение. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторното изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явното кървене, което се прецени за подходящо.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са изложени на повишен риск от кървене. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследени за признаци и симптоми на усложнения, свързани с кървене и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти, получаващи Тинбан за профилактика на ВТЕ след планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, това може да се извършва чрез редовни физикални прегледи на пациентите, често проверяване на раневия дренаж и периодично измерване на хемоглобина.

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източникът 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 от полза в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. при предозиране и спешна хирургична намеса (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. Тинбан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с креатининов клирънс 15 – 29 ml/min. Не се препоръчва употребата му при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min), получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан, Тинбан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Употребата на Тинбан не се препоръчва при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, 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 плазмените концентрации на ривароксабан.



концентрация на ривароксабан до клинично значима степен (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които провеждат лечение едновременно 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 (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се обмисли възможността за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

Други рискови фактори за кървене

Подобно на други антитромботични средства, ривароксабан не се препоръчва за употреба 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 чревно заболяване, езофагит, гастрит и гастроезофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за белодробно кървене

Пациенти с раково заболяване

Възможно е пациентите със злокачествено заболяване едновременно да са изложени на висок риск от кървене и тромбоза. При пациенти с активно раково заболяване трябва да се прецени индивидуалната полза от антитромботичното лечение спрямо риска от кървене в зависимост от локацията на тумора, антинеопластичната терапия и стадия на заболяването.

Туморите, локализирани в стомашно-чревния или урогениталния 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 тромбопрофилактика при пациенти, които наскоро са претърпели транскатетърна смяна на аортната клапа (ТСАК). Безопасността и ефикасността на ривароксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на становището че ривароксабан осигурява адекватна антикоагулация при тази популация пациенти. При тези пациенти не се препоръчва лечение с Тинбан.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Хирургично лечение на фрактури на бедрената кост

Ривароксабан не е изследван в рамките на интервенционални клинични проучвания за проучване на ефикасността и безопасността при пациенти, подложени на хирургично лечение на фрактури на бедрената кост.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболитична или белодробна емболектомия

Тинбан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи



тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Тинбан не са установени при тези клинични ситуации.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинална/епидурална пункция, пациентите, лекувани с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения са изложени на повишен риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до продължителна или трайна парализа. Този риск може да се повиши при постоперативната употреба на постоянен епидурален катетър или при едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и при травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва да бъдат проследявани често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на 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, на които предстои антикоагулантна терапия, за тромбoproфилактика. За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното приложение на ривароксабан и невроаксиална (епидурална/спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се вземе под внимание фармакокинетичният профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършват най-добре, когато е установено, че антикоагулантният ефект на ривароксабан е нисък (вж. точка 5.2). Най-малко 18 часа трябва да изминат след последното приложение на ривароксабан преди да се отстрани епидуралният катетър. След отстраняването на катетъра, най-малко 6 часа трябва да изминат преди да се приложи следващата доза ривароксабан. В случай на травматична пункция приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури и хирургични интервенции, различни от планово ставно протезиране на тазобедрената или на коляната става

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Тинбан 10 mg трябва да се прекрати поне 24 часа преди интервенцията, ако е възможно и се основава на клиничната преценка на лекуващия лекар.

Ако процедурата не може да се отмени, трябва да се направи преценка на съотношението между повишения риск от кървене и спешността на интервенцията.

Приемът на Тинбан 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).

Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от кървене (вж. точка 5.2).

Дерматологични реакции

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



Информация за помощните вещества

Тинбан съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически 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 веднъж дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти/ 2,5 пъти повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,7 пъти/1,6 пъти повишаване на средната C_{max} на ривароксабан със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Тинбан 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 както на CYP3A4, така и на 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 счита 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 пациенти с леко 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 умерено 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), считан 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: виж точка 4.4).

Предвид ограничените клинични данни с дронедазон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (единична доза от 40 mg) и ривароксабан (единична доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на анти-фактор Ха без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (APTT, INR). Еноксапарин не променя фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо повишено внимание при пациенти, които провеждат лечение едновременно 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 натоварваща доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не показва фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не корелира с агрегацията на тромбоцитите, нивата на Р-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които са лекувани едновременно с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

SSRI/SNRI

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 едновременна употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на масивен или немасивен 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 (Neoplastin) 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. Ако е желателно 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, тъй като 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.

Ако е желателно 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. Ето защо трябва да се избягва едновременното приложение на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се проследява стриктно за признаци 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), 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. РТ, аРТТ, НерТест) 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 върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Тинбан е противопоказан за употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да избягват забременяване по време на лечението с ривароксабан.

Кърмене

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при кърмачки не са установени. Проучванията върху животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Тинбан е противопоказан за употреба 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 му върху фертилитета. В проучване относно 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

Тинбан 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 оценена в тринадесет основни клинични изпитвания 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 на проучените пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III при възрастни и педиатрични пациенти

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрена или колянна става	6 097	10 mg	39 дни



Профилактика на ВТЕ при болни без хирургична намеса	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 превенция на рецидив на ВТЕ при новородени и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулационно лечение	329	Коригирана спрямо телесното тегло доза за да се постигне експозиция, подобна на тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан веднъж дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (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 исхемична болест на сърцето (ИБС)/ периферна артериална болест (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 фаза III при възрастни и педиатрични пациенти

Показание	Всякакъв вид кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективна операция за подмяна на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на венозен тромбоемболизъм при болни пациенти без хирургична намеса	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 и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулационно лечение	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм 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 ИБС/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, съобщени с ривароксабан при възрастни и педиатрични пациенти са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органи 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Анемия (вкл. съответните лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишен брой 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, гръдни и меднастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^А , диария, повръщане ^А	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^А , повишена GGT ^А	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,	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална	



екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи			некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент 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 уреята 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 ^A , периферен оток, намалена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположе- ние (вкл. прилошаване)	Локализиран оток ^A		
Изследвания				
	Повишена LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Постпроцедурно кървене (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани ^A		Съдова псевдоаневризма ^C		

^A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или колянната става

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

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

* В избрани изпитвания фаза III е приложен предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. След анализ на тези изпитвания честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не са установени нови нежелани лекарствени реакции.



Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на ривароксабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от всеки вид тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Овластяване на кървенето“). В клиничните изпитвания кървене от лигавиците (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половите пътища, 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 явното кървене, когато са преценени за подходящи. 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 повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Менструалното кървене може да стане по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледост, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като последиствие 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 компартимент 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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

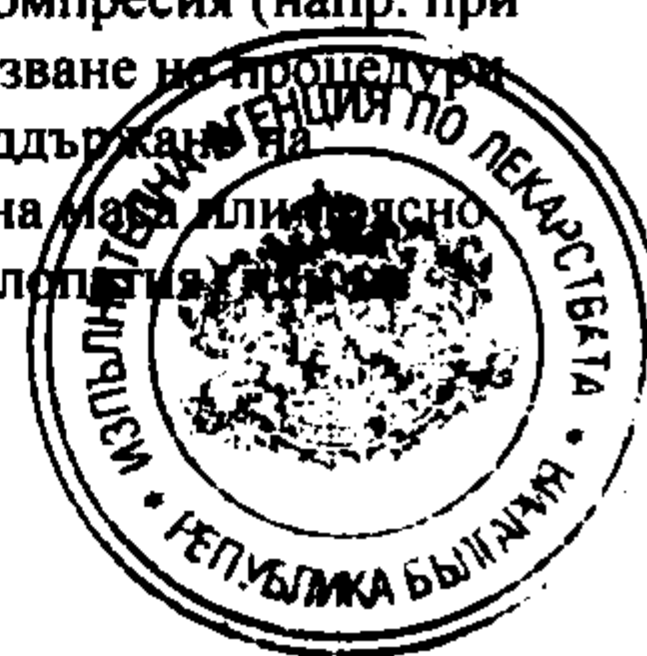
4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 1960 mg. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на усложнения от кървене или други нежелани реакции (вж. точка „Овластяване на кървенето“). Поради ограничената абсорбция се очаква максимален ефект без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Съществува специфичен антидот (андексанет алфа), който антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан (вж. Кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). При предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Овластяване на кървенето

Ако при пациент на лечение с ривароксабан възникне кървене, като 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). Овластяването трябва да бъде индивидуално, в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежка форма на епистаксис), хирургични интервенции за хемостазата с използване на процедури за контролиране на кървенето, обемозаместителни вливания и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (концентрат на еритроцитна маса или течна замразена плазма в зависимост от свързаната с кървенето анемия или коагулопатия), тромбоцити.



Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфичен антидот за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), който антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан или на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (КПК), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (АКПК) 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 също 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. При пациенти, получаващи ривароксабан опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва опит с аминокaproнова киселина и аprotинин. 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

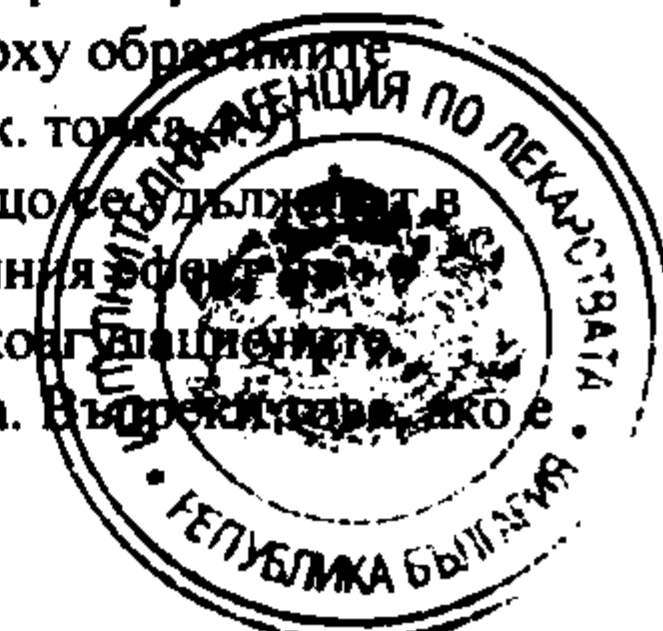
Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

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 (PT) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна корелация с плазмените концентрации ($r=0,98$), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на PT трябва да става в секунди, тъй като INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. При пациенти, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за PT (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) са в границите от 13 до 25 секунди (изходните стойности преди хирургическа интервенция са 12 до 15 секунди). 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) от два различни вида КПК, 3-факторен КПК (фактори II, IX и X) и 4-факторен КПК (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният КПК е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния КПК. За сравнение, 3-факторният КПК е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния КПК (вж. точка 4.2). Активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) и HepTest също се дължат 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

Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става

Клиничната програма за ривароксабан е създадена с цел да покаже ефикасността на ривароксабан за профилактика на ВТЕ, т.е. проксимални и дистални тромбози на дълбоките вени (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници. Над 9 500 пациенти (7 050 с тотално ставно протезиране на тазобедрена става и 2 531 с тотално ставно протезиране на колянна става) са проследени при контролирани, рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания фаза III – програма RECORD.

Ривароксабан 10 mg един път дневно, приложен не по-рано от 6 часа след операцията, е сравнен с еноксапарин 40 mg един път дневно, приложен 12 часа преди операцията.

При всичките три изпитвания фаза III (вж. таблица 4) ривароксабан води до значително намаляване на общия брой на ВТЕ (всякакви ДВТ, установени чрез венография или симптоматично, нефатална БЕ и смърт) и броя на големи ВТЕ (проксимална ДВТ, нефатална БЕ и смърт поради ВТЕ), предварително дефинираните първични и основни вторични крайни точки за ефикасност. Допълнително при всяко едно от трите проучвания честотата на симптоматични ВТЕ (симптоматична ДВТ, нефатална БЕ, смърт, свързана с ВТЕ) е по-ниска в групите пациенти, лекувани с ривароксабан, в сравнение с групите пациенти, лекувани с еноксапарин.

Основната крайна точка за безопасност (масивно кървене) е със съпоставима честота при пациентите, лекувани с ривароксабан 10 mg, спрямо еноксапарин 40 mg.

Таблица 4: Резултати от клинични проучвания фаза III по отношение на ефикасност и безопасност

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Изследвана популация	4 541 пациенти, подложени на операция за тотална подмяна на тазобедрената става			2 509 пациенти, подложени на операция за тотална подмяна на тазобедрената става			2 531 пациенти, подложени на операция за тотална подмяна на колянната става		
Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg веднъж дневно 35 ± 4 дни	p	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg веднъж дневно 12 ± 2 дни	p	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg веднъж дневно 12 ± 2 дни	p
Общо ВТЕ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Големи ВТЕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптоматична ВТЕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Масивно кървене	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Анализът на обобщените резултати от проучвания фаза III потвърждават данните, получени от отделните проучвания, по отношение на намаляването на общия брой ВТЕ, големи ВТЕ и симптоматични ВТЕ при използване на ривароксабан 10 mg веднъж дневно в сравнение с еноксапарин 40 mg един път дневно.

В допълнение към програмата RECORD фаза III е проведено постмаркетингово, неинтервенционално, открито кохортно проучване (XAMOS) сред 17 413 пациенти, претърпели голяма ортопедична операция на тазобедрената става или колянното, за да се сравни ривароксабан с други фармакологични антитромботици (стандартно лечение) при реални условия. Симптоматично ВТЕ се наблюдава при 57 (0,6%) в групата пациенти, лекувани с ривароксабан (n = 8 778) и при 88 (1,0%) в групата пациенти на стандартно лечение (n = 8 635).



HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91) ; популация за безопасност). Масивни кръвоизливи са наблюдавани при 35 (0,4%) и 29 (0,3%) при пациенти в групите на ривароксабан и на стандартно лечение (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Следователно, резултатите са в съответствие с резултатите от основните рандомизирани проучвания.

Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ

Клиничната програма с Тинбан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Тинбан при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви. Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението е 3,6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението на остър БЕ през първите 3 седмици са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан веднъж дневно.

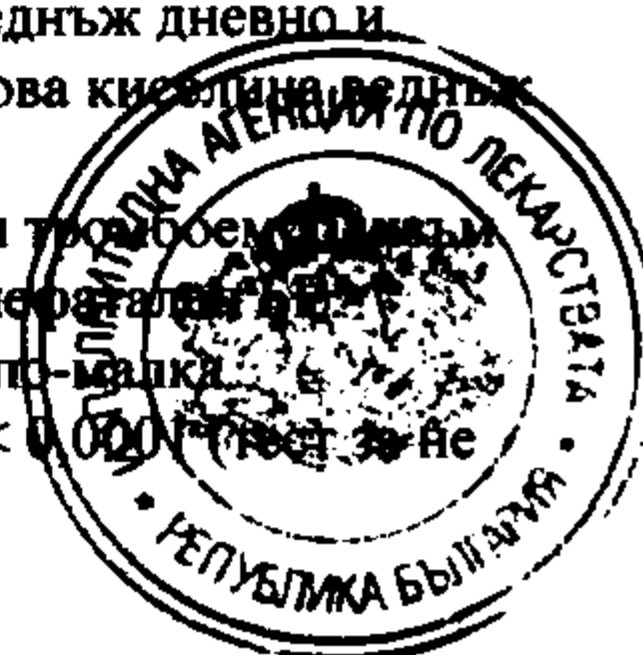
И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ($\geq 2,0$). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са изследвани за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се Тинбан 20 mg веднъж дневно с плацебо.

Проучванията Einstein DVT, PE и Extension използват едни и същи предварително дефинирани първични и вторични резултати за ефикасност. Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (VTE), дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съчетание от рецидивираща ДВТ, нелетален БЕ и обща смъртност.

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12 месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ или нефатални симптоматични рецидивиращи ДВТ или БЕ. Пациентите с показание за продължаване на антикоагулантното лечение с терапевтична доза са изключени от проучването. Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Ривароксабан 20 mg веднъж дневно и ривароксабан 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (VTE), дефиниран като смесцията от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ. Проучването Einstein DVT (вж. Таблица 5) показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/ABK за първичния резултат за ефикасност ($p < 0,001$)



по-малка ефективност)); Коефициент на Риск (КР): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална p стойност $p = 0,027$) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно ТТR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при тертилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,932$ за взаимодействие). В най-горния тертил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи), са сходни за двете терапевтични групи.

Таблица 5: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT

Изследвана популация	3 449 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи кръвоизливи	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

b) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

* $p < 0,0001$ (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 6) е демонстрирано, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p=0,0026$ (тест за не по-малка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 ((95% ДИ: 0,633 - 1,139), номинална p стойност $p = 0,275$). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно ТТR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,082$ за взаимодействие). В най-горния тертил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,35 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2 412)) в



сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789)

Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE

Изследвана популация	4,832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=2,419	Еноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=2,413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 ($<0,1\%$)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

^{b)} Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

* $p < 0,0026$ (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 2,0); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и PE

Изследвана популация	8 281 пациенти с остра симптоматична ВТЕ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=4 150	Еноксапарин/ВТЕ ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 ($<0,1\%$)	2 ($<0,1\%$)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

^{b)} Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК



* $p < 0,0001$ (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 1,75); КР: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с КР от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална p стойност $p = 0,0244$).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 8) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension

Изследвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 6 или 12 месеца N=602	Плацебо 6 или 12 месеца N=594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматична рецидивираща БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Ривароксабан 20 mg един път дневно

* $p < 0,0001$ (превъзходство), КР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 9) ривароксабан 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

Таблица 9: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice

Изследвана популация	3,396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 162
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	349 [189-362] дни



Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатален БЕ/ смърт, при който не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)

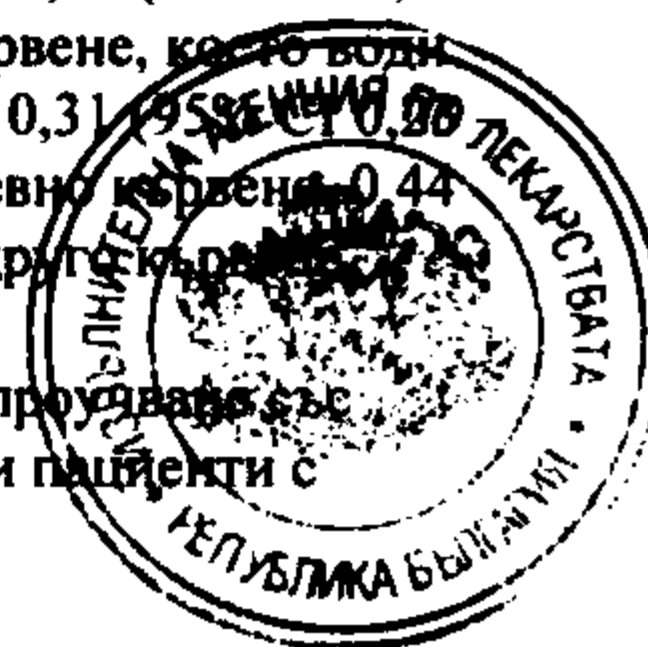
** $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (номинална)

++ ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III е проведено проспективно, неинтервенционално, открито кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включваща рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. Честотата на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени стойности за коригиране на измерваните основни различия, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коригираните КР, сравняващи ривароксабан и стандартните мерки при голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 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). Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 40 000 пациенти без анамнеза за рак, от четири държави, ривароксабан е предписан за лечение или профилактика на ДВТ и БЕ. Честотата на събитията на 100 пациентогодини за симптоматични/клинично значими ВТЕ/тромбоемболични събития, водещи до хоспитализация, е в диапазон от 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) за Обединеното Кралство до 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) за Германия. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,31 (95% CI 0,20 – 0,42) за вътречерепен кръвоизлив, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) за стомашно-чревно кървене, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) за урогенитално кървене и 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) за друго кървене. Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром В спонсорирано от изследователя, рандомизирано, открито 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). Изпитването 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 продукт съдържащ ривароксабан във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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 със или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден, приемани на гладно. При по-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, отколкото след прием на храна.

Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%, освен в деня на оперативната интервенция и на следващия ден, когато вариабилността на експозицията е висока (70%).

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 на 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 сравнима при 20 mg ривароксабан, приложен перорално като натрошена 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 с V_d 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 амидните 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 индивиди 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.

Популация в 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 леко чернодробно увреждане (клас A 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 умерено чернодробно увреждане (клас B 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 умерено чернодробно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – 2,1 пъти.

Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което



води до по-стръмно PK/PD съотношение между концентрацията и PT.

Ривароксабан 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 леко (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) 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 леко, умерено и тежко 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 при 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. Ривароксабан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с креатининов клирънс 15 – 29 ml/min (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за профилактика на ВТЕ 10 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 – 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 101 (7 - 273) и 14 (4 - 51) 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 Emax 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 Neoplastin 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. При пациенти изходните фактор Ха и PT са повлияни от операцията, което води до разлика в наклона на кривата концентрация-PT между деня след операцията и равновесната.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при показаното първична профилактика на ВТЕ при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, 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 върху 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 изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553b)
Кармин (E120)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

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

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC - алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи перфорирани едnodозови блистери с 5x1, 10x1, 28x1, 30x1, 90x1, 98x1, 100x1 и 112x1 таблетки,

HDPE бутилки със защитена от деца PP капачка, съдържаща 100 и 200 (2x100) таблетки.

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 таблетката

Таблетките ривароксабан могат да се натрошат и разтворят в 50 ml вода и да се приложат през назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене след потвърждаване, че сондата е правилно разположена в стомаха, след което сондата трябва да се промие с вода. Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва прилагането на ривароксабан дистално в стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и по този начин до намалена експозиция на активно вещество. Не се изисква ентерално хранене веднага след приложение на таблетките от 10 mg.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9
1407 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20210148

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

Дата на първо разрешаване: 03.06.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

