

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксанирва 20 mg филмирани таблетки
Xanirva 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 216,6 mg лактоза (като монохидрат).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Червено-кафяви, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (с приблизителен диаметър 10,5 mm) с вдлъбнато релефно означение "20" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или преходен исхемичен пристъп.

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

Педиатрична популация

Лечение на венозна тромбоемболия (ВТЕ) и предотвратяване на рецидив на ВТЕ при деца и юноши на възраст под 18 години и с тегло над 50 kg след поне 5 дни първоначално парентерално антикоагулационно лечение

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни

Препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, което представлява и препоръчителната максимална доза.

Лечението с Ксанирва трябва да се продължава в дългосрочен план, когато ползваната профилактика на инсулт и системен емболизъм надвишава риска от кървене (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200044
Разрешение №	05-02-2025
ВГ/МА/МР	67717
Одобрение №	/



Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Ксанирва незабавно и на следващия ден да продължи с приема един път дневно, съгласно препоръките. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден за компенсиране на пропуснатата доза.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни
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.

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапия трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи 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 смята, 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 Ксанирва 10 mg веднъж дневно, трябва да се има предвид прием на Ксанирва 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията трябва да се определи и дозата да се избере 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 най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

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

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

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при деца и юноши
Лечението с Ксанирва при деца и юноши на възраст под 18 години трябва да започне най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

Дозата за деца и юноши се изчислява на базата на телесното тегло.

- Телесно тегло от 30 до 50 kg:
препоръчва се еднократна дневна доза 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- Телесно тегло 50 kg или повече:
препоръчва се еднократна дневна доза 20 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.



- За пациенти с телесно тегло по-малко от 30 kg вижте Кратката характеристика на продукта на ривароксабан гранули за перорална суспензия.

Теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се преразглежда редовно. Това е необходимо, за да се гарантира, че се поддържа терапевтична доза. Корекция на дозата трябва да се прави само въз основа на промени в телесното тегло.

Лечението трябва да бъде продължено за най-малко 3 месеца при деца и юноши. Лечението може да бъде удължено до 12 месеца, когато е клинично необходимо. Липсват данни при деца в подкрепа на намаляване на дозата след 6-месечно лечение. Съотношението полза-риск на продължаване на терапията след 3 месеца трябва да бъде оценено на индивидуална база, като се има предвид риска от рецидивираща тромбоза спрямо потенциалния риск от кървене.

Ако се пропусне един прием, пропуснатата доза трябва да се вземе възможно най-скоро след като се забележи пропуска, но само в същия ден. Ако това не е възможно, пациентът трябва да пропусне дозата и да продължи със следващата доза, както е предписано. Пациентът не трябва да взема две дози, за да компенсира пропуснатата доза.

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

- Профилактика на инсулт и системна емболия:
ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с ривароксабан, когато Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) е $\leq 3,0$.
- Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви при възрастни и лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви при педиатрични пациенти:
ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с ривароксабан, когато INR е $\leq 2,5$.

При преминаване от лечение с ABK към лечение с Ксанирва стойностите на Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) ще бъдат фалшиво повишени след приема на Ксанирва. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Ксанирва и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Ксанирва към ABK, ABK трябва

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 Ксанирва към парентерални антикоагуланти

Преустановете приема на Ксанирва и приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Ксанирва.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Възрастни:

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 Ксанирва 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).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране:

- За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: 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 намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана..

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация:

- Деца и юноши с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация 50 – 80 ml/min/1,73 m²): не се налага корекция на дозата, на базата на данни при възрастни и ограничени данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2).
- Деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²): Ксанирва не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Ксанирва 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). Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Телесно тегло

Без корекция на дозата за възрастни (вж. точка 5.2).

При педиатрични пациенти дозата се определя спрямо телесното тегло.



Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Приемът на Ксанирва може да започне или да продължи при пациенти, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При кардиоверзио насочвано от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които не са били лекувани с антикоагуланти, лечението с Ксанирва трябва да започне най-малко 4 часа преди кардиоверзиото, за да се гарантира адекватна антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). При всички пациенти, преди кардиоверзио трябва да се потърси потвърждение, че пациентът е приел Ксанирва, както е предписано. При вземане на решение за започване на терапия и определяне на продължителността ѝ, трябва да се имат предвид установените препоръки от ръководствата за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ (перкутанна коронарна интервенция) с поставяне на стент

Има ограничен опит по отношение на намалена доза 15 mg веднъж дневно (или 10 mg Ксанирва веднъж дневно за пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min)), в допълнение към P2Y12 инхибитора за 12 месеца максимум, при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се нуждаят от перорална антикоагулантна терапия и са били подложени на ПКИ с поставяне на стент (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при деца на възраст 0 до < 18 години не са установени при показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. Липсват данни. По тази причина той не се препоръчва за употреба при деца под 18-годишна възраст при други показания освен лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ.

Начин на приложение

Възрастни

Ксанирва е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да погълнат таблетките цели, таблетката Ксанирва може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално. След приемане на натрошена таблетка Ксанирва от 20 mg, дозата трябва да бъде последвана незабавно от храна.

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

Деца и юноши с тегло над 50 kg

Ксанирва е за перорално приложение.

Пациентът трябва да бъде посъветван да поглъща таблетката с течност. Тя трябва също да се приема с храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се приемат през интервал приблизително 24 часа.

В случай че пациентът изплюе веднага дозата или повърне в рамките на 30 минути след приложение на дозата, трябва да се даде нова доза. Ако обаче пациентът повърне повече от 30 минути след приема, дозата не трябва да се прилага отново и следващата доза трябва да се вземе по схемата.

Таблетката не трябва да се разделя при опит да се набави част от дозата в таблетките.

Разтрошаване на таблетките



При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, трябва да се използва ривароксабан Ривароксабан гранули за перорална суспензия.

Ако пероралната суспензия не е на разположение веднага, когато е изписана доза 20 mg ривароксабан, те може да бъде набавена, като се разтроши таблетка 20 mg и се смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и се приложи перорално.

Разтрошената таблетка може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда за хранене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, 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 suspectни езофагеални варици, артеровенозни 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, 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).

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

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

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

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).

Педиатрична популация

Има ограничени данни при деца с мозъчна венозна и синусова тромбоза, които имат инфекция на ЦНС (вж. точка 5.1). Рискът от кръвене трябва да бъде внимателно оценен преди и по време на терапията с ривароксабан.

Бъбречно увреждане

При възрастни 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 кръвене. Ксанирва трябва да се прилага внимателно 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).

Ксанирва трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан (вж. точка 4.5).

Ксанирва не се препоръчва при деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²), тъй като липсват клинични данни.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Ксанирва при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) 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 кръвене. Липсват клинични данни при деца, получаващи съпътстващо системно лечение със силни инхибитори, както на CYP 3A4, така и на P-gp (вж. точка 4.5

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 тромбопрофилактика при пациенти, които наскоро са преминали транскатетърна смяна на аортната клапа (TAVR). 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 Ксанирва не се препоръчва при тези пациенти.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент

Налични са клинични данни, получени от интервенционално проучване, с основна цел изследване на безопасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент. Данните за ефикасността при тази популация са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1). Липсват данни за такива пациенти с анамнеза за инсулт/преходен исхемичен пристъп (ПИП).

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

Ксанирва не се препоръчва като алтернатив

да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантния ефект на ривароксабан се оценява като нисък. Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно и трябва да бъде преценено спрямо спешността на диагностичната процедура. За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2х полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади възрастни пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, трябва да са минали след последното приложение на ривароксабан (вж. точка 5.2). След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.

При поява на травматична пункция, приложението на ривароксабан трябва да бъде отложено с 24 часа.

Липсват данни относно подходящото време за поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при деца, докато са на лечение с ривароксабан. В такива случаи, преустановете приложението на ривароксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

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

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Ксанирва 20 mg трябва да бъде спряна по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Ксанирва 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 хеморагия (вж. точки 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

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

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gr 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-gr, 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-gr, 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 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), 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 дронедазон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднок

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 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 (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. 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

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Ксанирва 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 за безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет основни клинични 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	

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 системен емболизъм 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	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 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 около датата на термина, и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите



Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	ITT анализ на ефикасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност, тест за превъзходство
Инсулт и системен емболизъм извън ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
- Инсулт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
- Системен емболизъм извън ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Инфаркт на миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Таблица 5: Резултати за безопасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	Пациенти с неклапно предсърдно мъждене ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност
Големи и неголеми клинично значими кръвоизливи	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	



Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
- Смърт в резултат на кървене*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
- Кървене от критичен орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
- Интракраниален кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
- Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
- Кръвопреливане на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Неголеми клинично значими кръвоизливи	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Смъртност по всякакви причини	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

а) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

* Номинално значими

В допълнение към проучването фаза III ROCKET AF, е проведено проспективно, постмаркетингово, неинтервенционално, отворено кохортно проучване с едно рамо (XANTUS) с основен изход, включващ тромбоемболични събития и голямо кървене. 6 704 пациента с неклапно предсърдно мъждене са били включени за профилактика на инсулт и емболия извън централната нервна система (ЦНС) при реални условия. Средните резултати на CHADS2 са били 1,9 и на HAS-BLED са били 2,0 при XANTUS, в сравнение със средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED от 3,5 и 2,8 съответно при ROCKET AF. Голямо кървене е наблюдавано при 2,1 случая за 100 пациенто-години. Съобщава се за фатален кръвоизлив при 0,2 случая за 100 пациенто-години и вътречерепен кръвоизлив при 0,4 случая за 100 пациенто-години. Инсулт или емболия извън ЦНС са регистрирани при 0,8 случая за 100 пациенто-години. Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 162 000 пациенти от четири д

	N=1 731	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 TTR (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 терцил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 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/

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

а) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 10) 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 10: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice

Проучвана 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	ASA 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението (интерквартилен диапазон)	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
- Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
- Симптоматичен рецидивиращ БЕ			

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността не са установени при показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене 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, 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 изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

Ривароксабан е изследван при ювенилни плъхове при продължителност на лечението до 3 месеца, с начало от постнатален ден 4, което показва повишение на перинсуларна хеморагия, която не е зависима от дозата. Не е наблюдавано доказателство за специфична таргетна органна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Железен оксид, червен (E 172)

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в PVC/Alu блистери.

Размер на опаковката: 10, 14, 28, 30, 50, 98 и 100 филмирани таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 таблетки

Таблетките ривароксабан могат да се разтрошат и да се суспендират в 50 ml вода и да се прилагат през назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене след потвърждаване на стомашното поставяне на сондата. След това тръбата трябва да се промие с вода. Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, приложението на ривароксабан дистално към стомаха трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и по този начин намалена експозиция на активно вещество. След приложението на натрошен ривароксабан 20 mg таблетка, дозата трябва незабавно да бъде последвана от ентерално хранене.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37, Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20200044

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

Дата на първо разрешаване: 12.03.2020

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.11.2024 г.