

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тинбан 15 mg филмирани таблетки
Thinban 15 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 125,4 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжева, кръгла филмирана таблетка с диаметър приблизително 7 mm, с вдлъбнато релефно обозначение "T" от едната страна и "3R" от другата страна.

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, прекаран инсулт или преходна исхемична атака.

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

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидиви на ВТЕ при деца и юноши на възраст под 18 години и с тегло от 30 kg до 50 kg най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни

Препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно, която също е и препоръчителната максимална доза.

Лечението с Тинбан трябва да продължи дълго време при условие, че ползата от предотвратяване 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. №	20210149
Разрешение №	30-07-2025
ЗГ/МА/МР	69521
Одобрение №	/



Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да приеме веднага Тинбан и на следващия ден да продължи с прием веднъж дневно, както е препоръчано. Не трябва да се приема двойна доза в един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

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

При пациенти с ДВТ или БЕ предизвикани 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 история на рецидивиращи ДВТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на най-малко 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 рекурентна ДВТ или БЕ при по-продължителната профилактика с Тинбан 10 mg веднъж дневно, трябва да се обмисли прием на Тинбан 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на лечението 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 рекурентна ДВТ и БЕ	Ден 1 – 21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	от ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20mg
Профилактика на рекурентна 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 по две таблетки от 15 mg наведнъж. На следващия ден пациентът трябва да продължи с 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 да приеме незабавно Тинбан и да продължи на редовния прием веднъж дневно, както е препоръчано. Не трябва да се приема двойна доза в рамките на 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 Тинбан 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 въз основа на телесното тегло.

- Телесно тегло от 30 до 50 kg:



препоръчва се еднократна дневна доза от 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.

- Телесно тегло 50 kg или повече:
препоръчва се еднократна дневна доза от 20 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- За пациенти с телесно тегло под 30 kg са налични други лекарствени форми.

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 извършва 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 понижаване на дозата след 6-месечно лечение. Съотношението полза-риск на продължаване на терапията след 3 месеца трябва да бъде оценено на индивидуална основа, като се има предвид риска от рецидивираща тромбоза спрямо потенциалния риск от кървене.

Ако се пропусне един прием, пропуснатата доза трябва да се приеме възможно най-скоро след като се забележи пропуска, но само в рамките на 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 приема две дози, за да компенсира пропуснатата доза.

Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К към Тинбан

- Превенция на инсулт и системен емболизъм: лечението с антагонисти на витамин К (ABK) трябва да се прекрати и да започне терапия с Тинбан, когато Международното нормализирано съотношение (INR) е $\leq 3,0$.
- Лечение за ДВТ, БЕ и превенция на рецидиви при възрастни и лечение на ВТЕ и превенция на рецидиви при педиатрични пациенти:
Лечението с VKA трябва да се прекрати и да започне лечение с Тинбан когато INR е $\leq 2,5$.

При преминаване от лечение с антагонисти на Витамин К към лечение с Тинбан, стойностите на Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) ще бъдат фалшиво повишени 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).

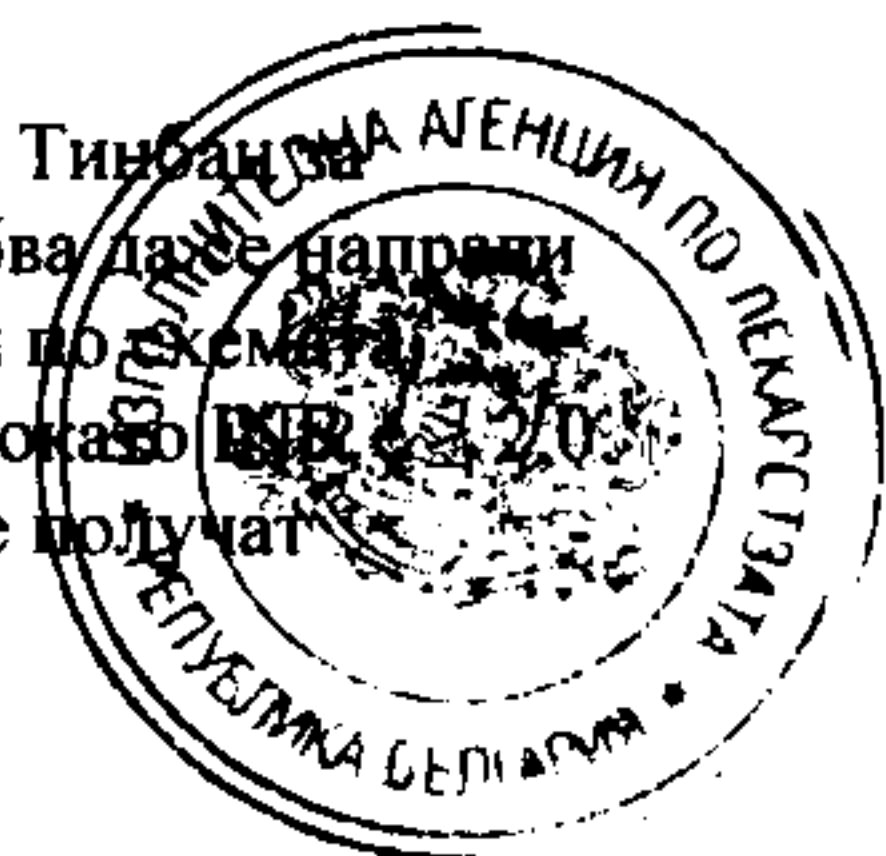
Преминаване от лечение с Тинбан към антагонисти на Витамин К (ABK)

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 обуслови повишените стойности на INR.

При пациенти, които преминават от Тинбан към ABK, ABK трябва да се прилагат паралелно докато INR е $\geq 2,0$. През първите две дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза на ABK, след което дозата на ABK трябва да се определя според 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 на 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).

Педиатрични пациенти

Деца, които преминават от Тинбан към ABK, трябва да продължат да приемат Тинбан за 48 часа след първата доза ABK. След 2 дни на едновременно приложение трябва да се направи изследване и да се получат резултатите за INR, преди следващата доза Тинбан по схемата. Препоръчва се едновременното приложение на Тинбан и ABK да продължи, докато INR е $\geq 3,0$. След като приемът на Тинбан се преустанови, INR може да се изследва и да се получат



надеждни резултати 24 часа след приема на последната доза (вж. по-горе и точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Тинбан

При възрастни и педиатрични пациенти, 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 планирано приложение на парентерален 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

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Възрастни:

Ограничените клинични данни за 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).

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:

- За превенция 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 превенция на рецидивиращи ДВТ и БЕ: пациентите трябва да се лекуват с 15 mg два пъти на ден през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg веднъж 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 употреба 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 веднъж 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, въз основа 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): Ривароксабан не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Тинбан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене включително пациенти с цироза Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2). Няма клинични данни при деца с чернодробно увреждане.



Популация в старческа възраст

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

Телесно тегло

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

За педиатрични пациенти дозировката се определя въз основа на телесното тегло.

Пол

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

Пациенти подлагани на кардиоверзио

Лечение с Тинбан може да бъде иницирано или продължено при пациенти, които може да се нуждаят от кардиоверзио.

При ТЕЕ (трансезофагеална ехокардиограма) кардиоверзио при пациенти нелекувани преди това с антикоагуланти, лечението с Тинбан трябва да започне поне 4 часа преди кардиоверзиото, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). При всички пациенти преди кардиоверзио е необходимо потвърждение, че пациентът е приемал Тинбан според предписанията. Решенията за започване на лечение и неговата продължителност трябва да вземат под внимание установените препоръки за антикоагулантно лечение при пациенти подложени на кардиоверзио.

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

Има ограничен опит от прилагане на понижена доза от 15 mg Тинбан веднъж дневно (или 10 mg Тинбан веднъж дневно за пациенти с умерено бъбречно увреждане [креатининов клирънс 30 – 49 ml/min]) в допълнение към P2Y12 инхибитор за максимум 12 месеца при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се нуждаят от перорална антикоагулация и са 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 за други показания, освен лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ.

Начин на приложение

Възрастни

Тинбан е предназначен за перорално приложение.

Таблетките се приемат с храна (вж точка 5.2).

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Тинбан може да се натроши и да се смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално. След приема на натрошените филмирани таблетки Тинбан 15 mg или 20 mg трябва веднага да се приеме храна.

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

Деца и юноши с тегло от 30 kg до 50 kg

Тинбан е за перорално приложение.

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

В случай че пациентът изплюе веднага дозата или повърне в рамките на 30 минути след



приложение на дозата, дозата трябва да се приеме повторно. Ако обаче пациентът повърне след 30 –тата минута от приема, нова доза не трябва да се прилага и следващата доза трябва да се вземе по схемата.

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели са налични други лекарствени форми. Ако другите лекарствени форми не са на разположение веднага при изписването на дози от 15 mg или 20 mg ривароксабан, те могат да се осигурят, като се разтроши таблетка от 15 mg или от 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

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 представлява значим риск за сериозно 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 суспектни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФК), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.) освен при специфични обстоятелства като промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2) или когато НФК 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 цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

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

Риск от кървене

Както и с други антикоагуланти, пациентите които приемат Тинбан трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се да се използват 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 лечение с АВК. 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 да се определи количествено клиничното значение 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 проследявани за признаци и симптоми на усложнения, свързани с кървене и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8). 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 анти-фактор Ха може 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. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

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

Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) 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 $15 - 29 \text{ ml/min}$. Не се препоръчва употребата му при пациенти с креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тинбан трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречно увреждане, които едновременно приемат други лекарствени продукти, повишаващи плазмените концентрации на ривароксабан (вж. точка 4.5).

Ривароксабан не се препоръчва при деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), тъй като липсват клинични данни.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Употребата на Тинбан не се препоръчва при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) или HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gr и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значима степен (средно 2.6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Липсват клинични данни при деца, които провеждат съпътстващо системно лечение със силни инхибитори на CYP 3A4 и на P-gr (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 пациенти с риск от улцеративно гастроинтестинално 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 гастроезофагеален рефлукс)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза на белодробно кървене

Пациенти с раково заболяване

Възможно е пациентите със злокачествено заболяване едновременно да са изложени на по-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 аортна клапа (TAVR). 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 орални антикоагуланти (DOACs), включително ривароксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза на тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. Особено при пациенти, които са тройно позитивни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу анти-бета 2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на рекурентни тромботични събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на ПКИ с поставяне на стент

Има клинични данни от интервенционално проучване с основна цел да се направи оценка на безопасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на ПКИ с поставяне на стент. Данните за ефикасност в тази популация са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1). Няма данни за такива пациенти с прекаран инсулт/преходна исхемична атака (ПИА).

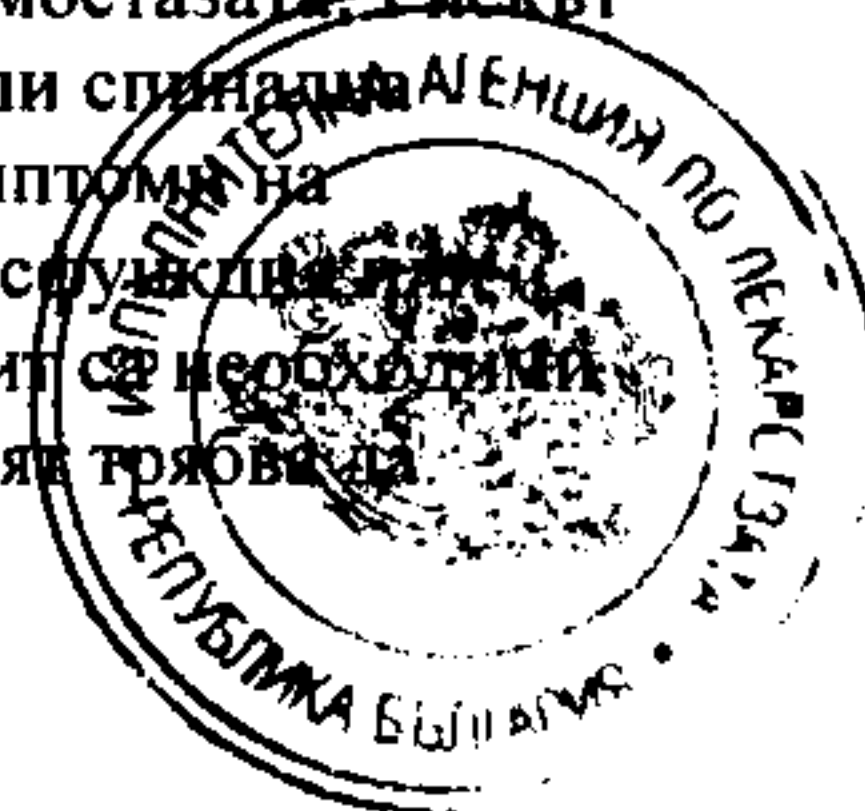
Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболиза или белодробна емболектомия

Тинбан не се препоръчва като алтернатива на нефракциониран 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 ривароксабан не са установени при тези клинични ситуации.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

При прилагане на 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 постоперативна употреба на постоянен епидурален катетър или при едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може също да се повиши и при травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва да бъдат често проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция, 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 пациентите на антикоагулационна терапия или пациенти, на които предстои антикоагулационна терапия, затромбопрофилактика. При тези ситуации липсва клиничен опит с употребата на 15 mg ривароксабан.

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 отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършват най-добре когато е установено, че антикоагулантният ефект на ривароксабан е нисък. Все пак, точното време за достигане на нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно и трябва да се прецени спрямо спешността на диагностичната процедура.

За да се отстрани епидурален катетър въз основа на общите фармакокинетични характеристики след последното приложение на ривароксабан трябва да са изминали поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади възрастни пациенти и 26 часа при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). След отстраняване на катетъра, трябва да изминат поне 6 часа преди да се приложи следващата доза ривароксабан.

В случай на травматична пункция приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

Липсват данни относно подходящото време за поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при деца, докато провеждат лечение с ривароксабан. В такива случаи, приложението на ривароксабан трябва да се преустанови и да се обмисли приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант

Препоръки за дозиране преди и след инвазивни процедури и хирургична намеса

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична намеса, приемът на Тинбан 15 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.

Приложението 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 постмаркетинговото 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-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 първата 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.

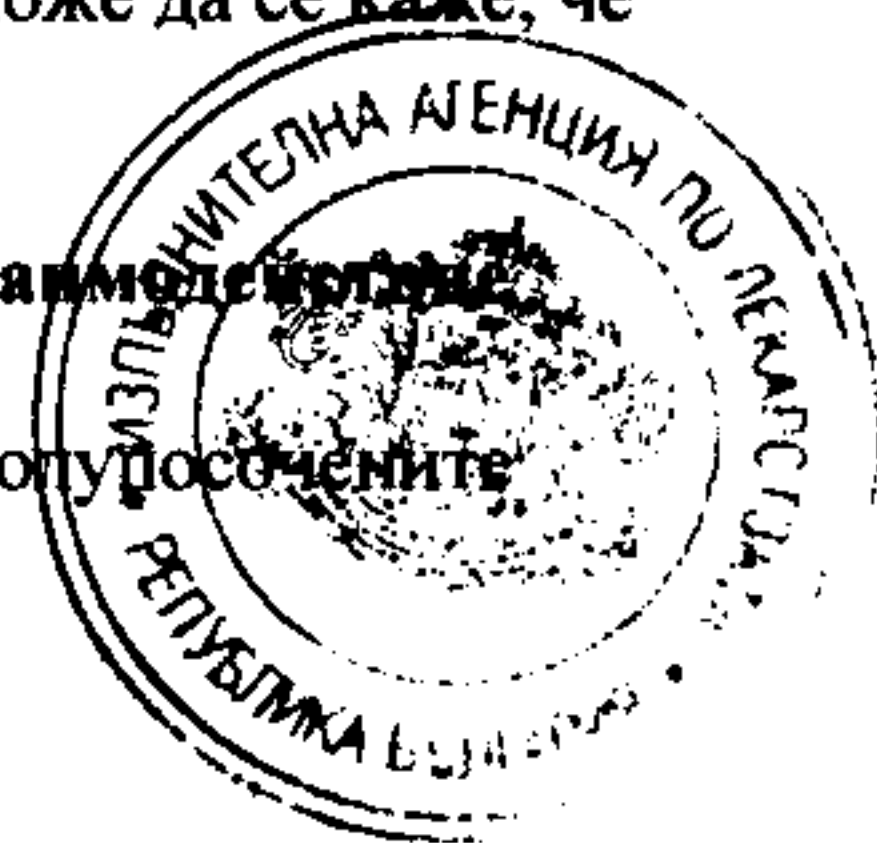
Информация за помощните вещества

Тинбан съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен 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

Степента на взаимодействията при педиатричната популация не е известен. Допълнителните



данни за взаимодействията, получени при възрастни, и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg веднъж дневно) или ритонавир (600 mg два пъти на ден) 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 за 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 на ден), 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 1,8кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При пациенти с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC за 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 веднъж 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: вж. точка 4.4).

Предвид ограничените налични клинични данни с дронедарон, едновременно 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 (PT, aPTT).

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 начална 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

Преминаването 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 смяна на терапията, могат да се използват показатели като активност на анти-фактора Ха, PiCT, и HepTest, тъй като тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (включително PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

Ако е желателно да се тестват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията, може да се използва измерването на INR при Strough на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява минимално 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*)) може също 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) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията от 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. Проучвания 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 в детеродна възраст трябва да избягват забременяване по време на лечението с ривароксабан.

Кърмене

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при кърмачки не са установени. Проучвания върху животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Тинбан е противопоказан за употреба по време 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 по тоношение 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

Тинбан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за нежелани реакции като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8).

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

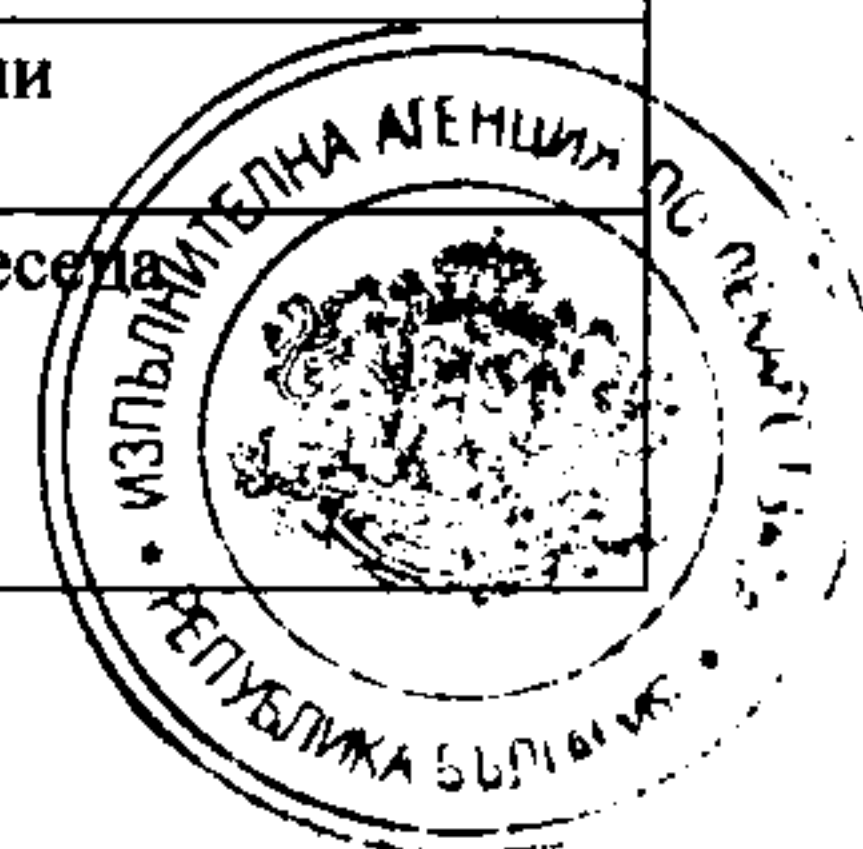
Резюме на профила на безопасност

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 изпитвания във 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	21 месеца



		6 месеца: 10 mg или 20 mg	
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 с АСК или 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

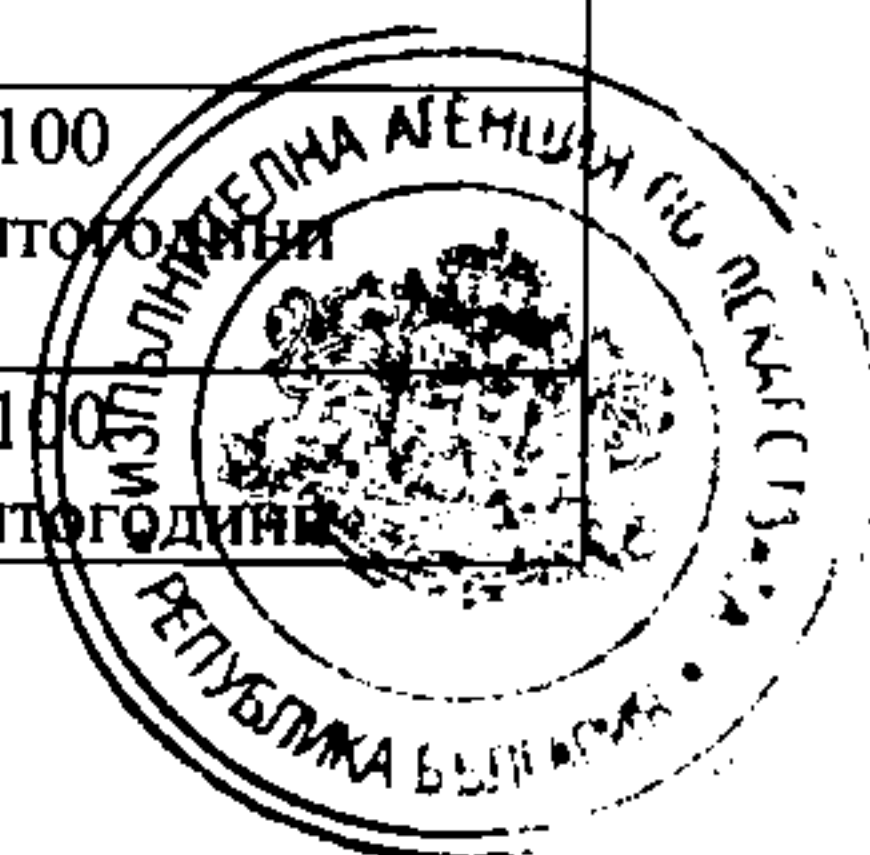
* Пациенти с експозиция на поне една доза ривароксабан

** 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 от гастроинтестиналния тракт (3,8 %).

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

Показание	Всяко кървене	Анемия
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на елективна операция за подмяна на тазобедрена или колянна става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Превенция на венозен тромбоемболизъм при болни без хирургична намеса	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробен емболизъм (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
Превенция на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини



Превенция 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 изпитвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

** В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход към събиране на данни за 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 система-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 (не може да бъде определена от наличните данни)

Таблица 3: Всички нежелани реакции, които са съобщени при възрастни пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетинговата 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 показатели)	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, торакални и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно- чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и коремни болки, диспепсия, гадене, запек ^А , диария, повръщане ^А	Сухота в устата			
Хепатобилниарни 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 (вкл. хепатоце-луларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимоза, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson /Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^А	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^В), 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, нефротичен съвръзка с антикоагуланти
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Повишена температура ^А ,	Неразположение (вкл.	Локализиран оток ^А		



периферен оток, намалена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	прилошаване			
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 рани), контузия, секреция от рани ^A		Съдова псевдоаневризма ^C		

^A наблюдавани при превенция 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 често при жени < 55 години

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

* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития в избрани изпитвания фаза III. 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 Тинбан 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, лабораторното изследване на хемоглобин/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, напр. 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, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като следствие 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.



Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и превенция на рецидиви на ВТЕ

Оценката на безопасността при деца и юноши се основава на данните относно безопасността от две открити активно контролирани проучвания фаза II и едно фаза III при педиатрични пациенти от раждането до възраст под 18 години. Откритията, свързани с безопасността, в повечето случаи са подобни между ривароксабан и компаратора при различните педиатрични възрастови групи. Като цяло профилът на безопасност при 412-те деца и юноши, лекувани с ривароксабан е подобен на този, наблюдаван при възрастната популация и съвместим при възрастовите подгрупи, въпреки че оценката е ограничена от малкия брой пациенти. При педиатричните пациенти са съобщавани по-често в сравнение с възрастните главоболие (много чести, 16,7%), повишена температура (много чести, 11,7%), епистаксис (много чести, 11,2%), повръщане (много чести, 10,7%), тахикардия (чести, 1,5%), повишаване на билирубина (чести, 1,5%) и повишен конюгиран билирубин (нечести, 0,7%). Съответна на възрастната популация менорагия е наблюдавана при 6,6% (чести) от подрастващите девойки след менархе. Тромбоцитопенията, както е наблюдавано по време на постмаркетинговия опит при възрастната популация, е честа (4,6%) при педиатричните клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции при педиатричните пациенти са предимно леки до умерени по тежест.

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

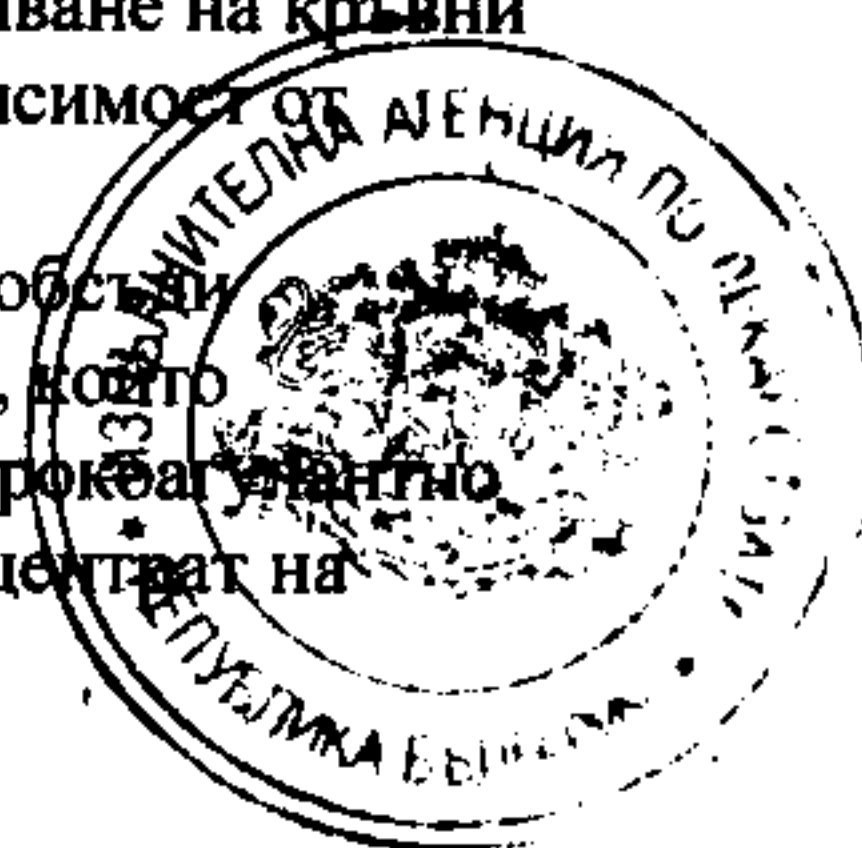
При възрастни има съобщения за редки случаи на предозиране до 1960 mg. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на усложнения от кървене или други нежелани реакции (вж. точка „Овластяване на кървенето“). При деца са налични ограничени данни. Поради ограничената абсорбция се очаква максимален ефект без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи при възрастни, обаче липсват данни при супратерапевтични дози при деца. Съществува специфичен антидот (андексанет алфа) който антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан при възрастни, но действието му не е установено при деца (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 лекуван 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 при възрастни. Полуживотът при деца, изчислен с използване на популационни фармакокинетични (попФК) подходи за моделиране, е по-кратък (вж. точка 5.2). Овластяването трябва да бъде индивидуално според тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение като механична компресия (напр. при тежка форма на епистаксис), хирургични интервенции за хемостаза 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 пряко замразена плазма, в зависимост от свързаната с кървенето анемия или коагулопатия) или на тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обмисли прилагането на специфичен антидот за инхибитор на фактор Ха (andexanet alfa), който антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан или на специфично протромбинов



протромбиновия комплекс (АКПК) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при възрастни пациенти и деца, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката също се основава и на ограничени неклинични данни. Необходимо е да се вземе под внимание повторно приложение на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи 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 възрастни пациенти, получаващи ривароксабан опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва опит с аминокaproнова киселина и апротинин. Няма опит от употребата на тези средства при деца, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Ривароксабан е високо селективен 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.

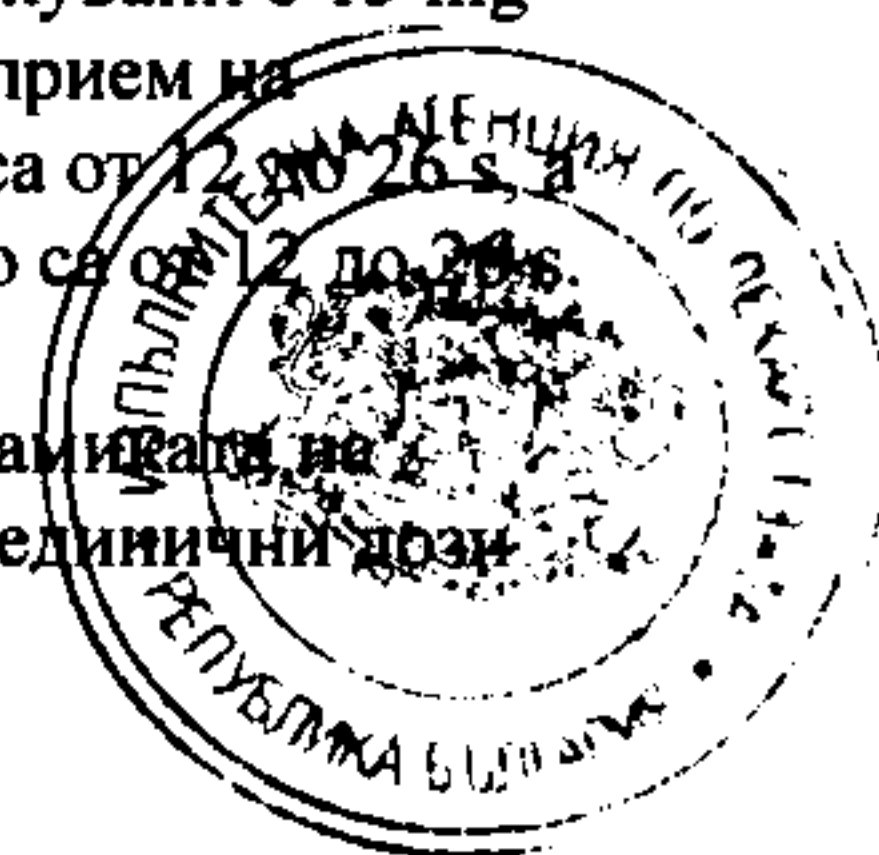
Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано дозо-зависимо инхибиране на активността на фактор Ха . Протромбиновото време (РТ) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна корелация с плазмените концентрации ($r = 0,98$) ако за теста се използва Неопластин. Други реактиви ще дадат различни резултати.

Отчитането на РТ трябва да става в секунди , защото INR е калибрирано и валидирано само за кумаринови продукти и не може да се използва за други антикоагуланти.

При пациенти получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и превенция на рецидиви, персентилите 5/95 за РТ (Неопластин) 2 – 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 s и за 20 mg ривароксабан веднъж дневно са в границите от 15 до 30 s. При най-ниската концентрация (8 – 16 ч след приема на таблетката) персентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 s, а за 20 mg веднъж дневно (18 – 30 ч след приема на таблетката) от 13 до 20 s. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които приемат ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, персентилите 5/95 за РТ (Неопластин) 1 – 4 часа след прием на таблетката (т.е. по време на максимален ефект) при пациенти лекувани с 20 mg веднъж дневно са в границите от 14 до 40 s, а при пациенти с умерено бъбречно увреждане лекувани с 15 mg веднъж дневно са от 10 до 50 s. При най-ниската концентрация (16 – 36 ч след прием на таблетката) персентилите 5/95 при пациенти лекувани с 20 mg веднъж дневно са от 12 до 26 s, а при пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg веднъж дневно са от 12 до 26 s.

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 ПКК, 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (ПКП) (Фактори II, IX и X) и 4-факторен ПКП (Фактори II, VII, IX и X). 3-факторният ПКП понижава средните стойности на Неопластин РТ с около 1,0 секунда за 30 минути в сравнение с пониженията от приблизително 3,5 секунди наблюдавани при 4-факторния ПКП. Обратно, 3-факторният ПКП има по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин, отколкото 4-факторният ПКП (вж точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и HepTest също са удължени дозозависимо, 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. Все пак, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да се измерват с помощта на калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Анализът на РТ (реагент - неопластин), aPTT и анти-Ха (с калибриран количествен тест) показва тясна връзка с плазмените концентрации при деца. Връзката между анти-Ха и плазмените концентрации е линейна с наклон близо до 1. Могат да възникнат индивидуални несъответствия с по-високи или по-ниски анти-Ха стойности, в сравнение със съответните плазмени концентрации. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на клинично лечение с ривароксабан. Все пак, ако е клинично показано, концентрациите на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха в mcg/l (вж. Таблица 13 в точка 5.2 за диапазоните на наблюдаваните плазмени концентрации на ривароксабан при деца). Долната граница на количествените определяния трябва да се има предвид, когато се използва анти-Ха тестът за количествено определяне на плазмените концентрации на ривароксабан при деца. Не е установен праг за ефикасност или събития, свързани с безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

Превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно пресърдно мъждене

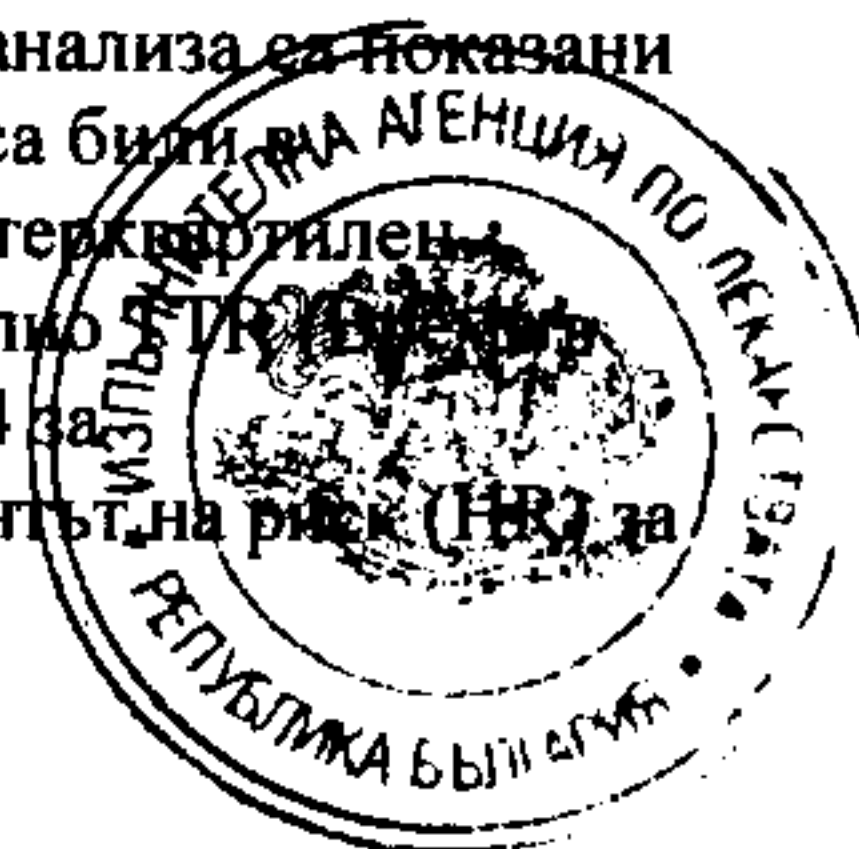
Клиничната програма за ривароксабан е създадена с цел да покаже ефикасността на ривароксабан за превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно пресърдно мъждене.

В основното двойно-сляпо проучване ROCKET AF, 14 264 пациенти са разпределени да получават или 20 mg ривароксабан веднъж дневно (15 mg веднъж на ден при пациенти с креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) или варфарин титриран до таргетно INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Средната продължителност на лечението е 19 месеца, а общата продължителност на лечението е до 41 месеца.

34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина, а 11,4% са лекувани с клас III антиаритмици, включително амиодарон.

Ривароксабан е показал не по-малка ефикасност в сравнение с варфарин по отношение на първичните съставни крайни точки за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията лекувана по протокола, инсулт или системен емболизъм е настъпил при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и 241 на варфарин (2,16% на година) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 – 0,96; $P < 0,001$ за сходна ефикасност). Сред всички рандомизирани пациенти анализирани според ITT (намерение за лечение), първични събития са настъпили при 269 пациенти на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,03; $P < 0,001$ за сходна ефикасност; $P = 0,117$ за по-добра ефикасност).

Резултатите за вторичните крайни точки тествани по йерархичен ред в ITT анализа са показани на Таблица 4. Сред пациентите в групата на варфарин, стойностите на INR са били в терапевтични граници (2,0 до 3,0) средно 55% от времето (медиана 58%; интерквартилен диапазон 43 до 71). Ефектът на ривароксабан не се различава на ниво централно таргетен INR диапазон от 2,0 – 3,0 при квартилите с еднакъв размер ($P = 0,74$ за по-добра ефикасност; $P = 0,74$ за по-добра ефикасност; $P = 0,74$ за по-добра ефикасност). В най-горния квартил по отношение на центъра, коефициентът на риск (HR) за



ривароксабан спрямо варфарин е 0,74 (95% ДИ, 0,49 – 1,12).

Честотата на основните резултати за безопасност (големи и неголеми клинично значими кръвоизливи) са сходни при двете терапевтични групи (вж. Таблица 5).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	ITT анализ на ефикасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене		
Терапевтична дозировка	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациентогодини)	Варфарин Титриран до таргетно INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациентогодини)	Коефициент на риска (95% ДИ) p-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 и системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Инсулт и системен емболизъм извън ЦНС, съдова смърт и инфаркт на миокарда	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 дозировка	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациентогодини)	Варфарин титриран до таргетен INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациентогодини)	Коефициент на риска HR (95% ДИ) p-стойност
Големи и не-големи клинично значими кръвоизливи	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,95 – 1,13) 0,442



Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Смърт поради 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
Вътречерепен кървоизлив*	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 еритроцитна маса 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 за безопасност, на лечение

* Номинално значими

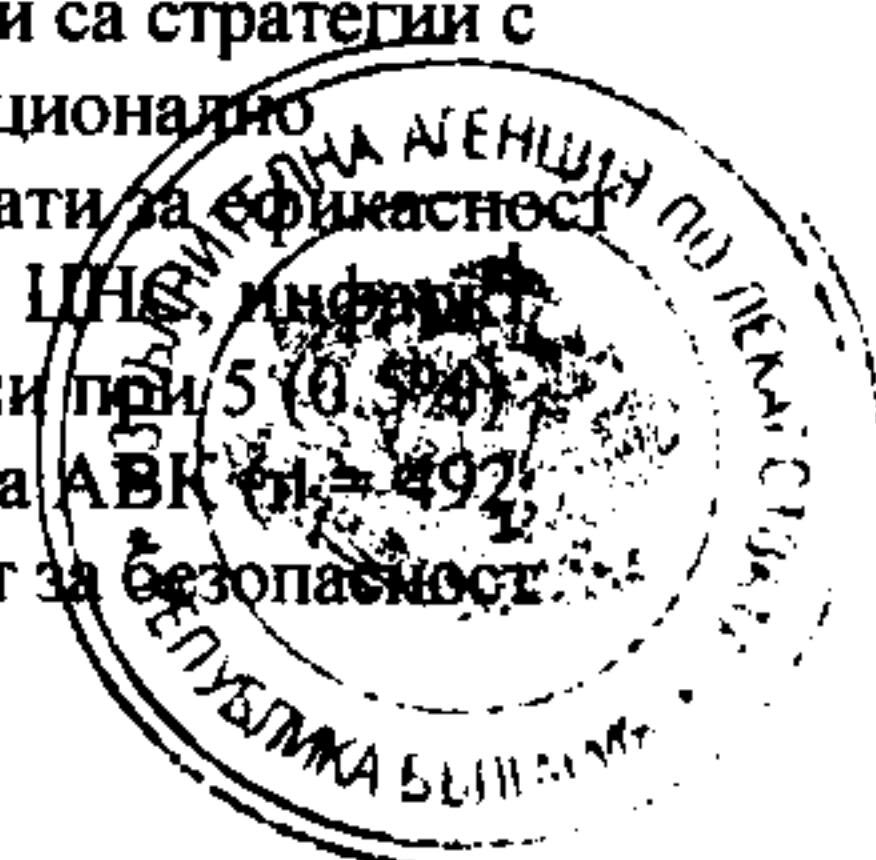
Освен фаза III проучване ROCKET AF, е проведено едно проспективно, с едно рамо, постмаркетингово, неинтервенционално, открито кохортно проучване (XANTUS) с основен изход на резултатите, включително за тромбоемболични събития и големи кръвоизливи. 6 704 пациенти с неклапно предсърдно мъждене са включени за участие, за превенция на инсулт и системен емболизъм извън ЦНС в клиничната практика. Средните стойности на CHADS2 скората са 1,9, а HAS-BLED скората е 2,0 в XANTUS, сравнени със средните стойности на CHADS2 и HAS-BLED 3,5 и 2,8 в ROCKET AF, съответно. Голям кръвоизлив е настъпил при 2,1 на 100 пациентогодини. Съобщава се за фатален кръвоизлив при 0,2 на 100 пациентогодини, а вътречерепен кръвоизлив при 0,4 на 100 пациентогодини. Има съобщения за инсулт или системен емболизъм извън ЦНС при 0,8 на 100 пациентогодини.

Тези наблюдения в клиничната практика съответстват на установения профил на безопасност по това показание.

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 162 000 пациенти от четири държави ривароксабан е предписан за профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. Честотата на събитията за исхемичен инсулт е 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) за 100 пациентогодини. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) за вътречерепен кръвоизлив, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) за стомашно-чревно кървене, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) за уrogenитално кървене и 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) за друго кървене.

Пациенти подложени на кардиоверзио

Едно проспективно, рандомизирано, открито, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайните точки (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани до сега с перорални антикоагуланти и предварително лекувани) с неклапно предсърдно мъждене планирани за кардиоверзио, с цел сравняване на ривароксабан с коригирана доза АВК (рандомизирани 2:1), за профилактика на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез TEE (1 - 5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (поне три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички видове инсулт, преходна исхемична атака, системен емболизъм извън ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и смърт поради сърдечносъдови заболявания) са установени при 5 (0,5%) пациенти в групата на ривароксабан (n = 978) и 5 (1,0%) пациенти в групата на АВК (n = 492). RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; модифицирана ITT популация). Основният резултат за безопасност



(голям кръвоизлив) е установен при 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациенти в групата на ривароксабан (n = 988) в групата на АВК (n = 499), съответно (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; популация за безопасност). Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между терапевтичните групи на ривароксабан и АВК в условията на кардиоверзио.

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, подложени на ПКИ с поставяне на стент

Проведено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) при 2 124 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент за първично атеросклеротично заболяване, за сравняване на безопасността на два режима с ривароксабан и един режим с АВК. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за лечение общо 12 месеца. От проучването са изключени пациенти с прекаран инсулт или ПИА.

Група 1 са получавали 15 mg ривароксабан веднъж дневно (10 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) плюс P2Y12 инхибитор. Група 2 са получавали ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно плюс ДТАС (двойна антитромботична терапия, т.е. клопидогрел 75 mg [или алтернативен P2Y12 инхибитор] плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина [ASA]) за 1, 6 или 12 месеца, последвана от ривароксабан 15 mg (или 10 mg за лица с креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) веднъж дневно плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина. Група 3 са получавали коригирана доза АВК плюс ДТАС за 1, 6 или 12 месеца последвана от коригирана доза АВК плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина.

Първичната крайна точка за безопасност – клинично значими кръвоизливи са установени при 109 (15,7%), 117 (16,6%), и 167 (24,0%) пациенти в група 1, група 2 и група 3, съответно (HR 0.59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 и HR 0.63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, съответно). Вторичната крайна точка (смърт от съставни сърдечносъдови събития, инфаркт на миокарда или инсулт) е установена при 41 (5,9%), 36 (5,1%), и 36 (5,2%) пациенти в група 1, група 2 и група 3, съответно. Всяка от схемите на ривароксабан показва значимо намаление на клинично значимите кръвоизливи в сравнение с режима на АВК при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, подложени на ПКИ с поставяне на стент.

Първичната цел на PIONEER AF-PCI е оценка на безопасността. Данните за ефикасност (включително тромбоемболични събития) при тази популация са ограничени.

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

Клиничната програма на ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан при началното и продължаващо лечение на остри ДВТ и БЕ и превенцията на рецидиви.

Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани контролирани фаза III клинични проучвания (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.

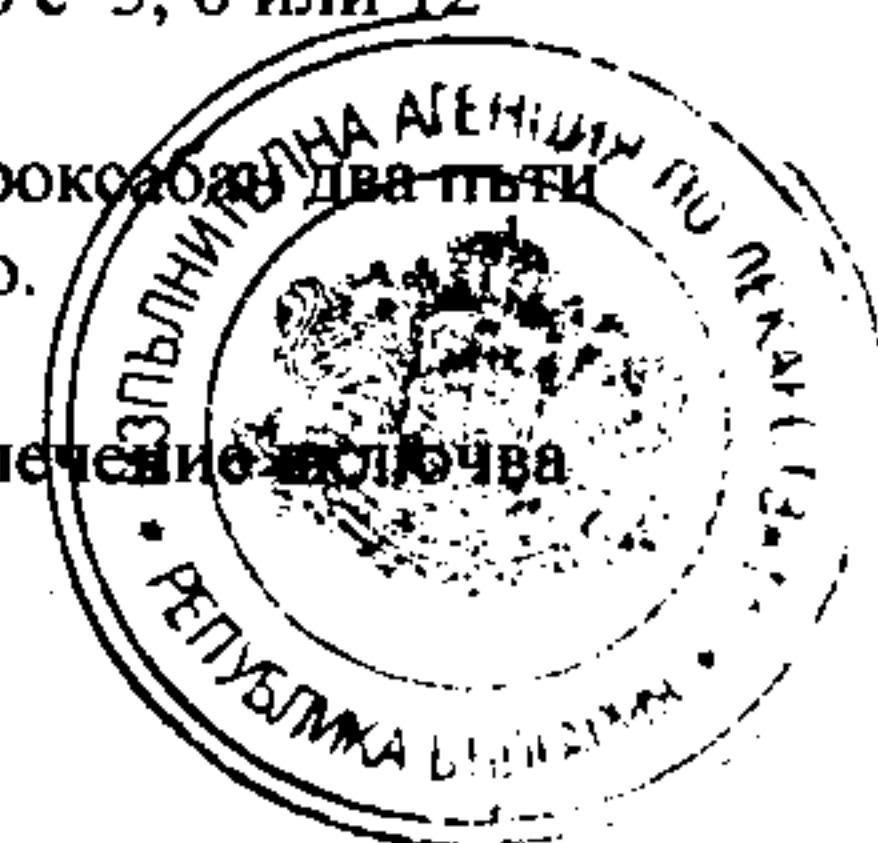
В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактиката на рецидивиращи DVT и PE (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

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 веднъж дневно.

В проучването Einstein PE, 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и профилактиката 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 три 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, режимът на сравнително лечение получава



еноксапарин прилаган в продължение на най-малко 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност на PT/INR в терапевтичните граници ($\geq 2,0$). Лечението продължава с антагонист на витамин К с доза коригирана за поддържане на стойностите на PT/INR в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са изследвани за превенция на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнително 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 ривароксабан 20 mg един път на ден с плацебо.

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 (ВТЕ) дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съставен от рецидивираща ДВТ, нефатален БЕ и обща смъртност.

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

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ ВТЕ дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

Проучването Einstein DVT (вж Таблица 6) показва, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p < 0.0001$ (тест за не по-малка ефикасност); коефициент на риска (HR): 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0.076$ (тест за превъзходство)). Предварително определената нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс масивни кръвоизливи) се съобщава с HR 0,67 ((95% ДИ: 0,47 – 0,95), номинална p стойност $p=0,027$) в полза на ривароксабан. Стойностите на INR са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението 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 TTR (време в таргетен INR диапазон от 2,0 – 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($P=0,932$ за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра коефициентът на риск 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 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Дозировка 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	14	28



рецидивираща ДВТ	(0,8%)	(1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, при която 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 веднъж 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 коефициент на риска 2.0); HR: 0q680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (превъзходство)

Поучването Einstein PE (вж Таблица 7) показва, 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); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с HR 0,849 ((95% ДИ: 0,633 – 1,139), номинална p стойност $p=0,275$). INR стойностите са в терапевтичен диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението 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 от 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 риска 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/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата на вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) отколкото в групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с коефициент на риска 0,493 (95% ДИ: 0,308 – 0,789).

Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE

Проучвана популация	4 832 пациенти с остър симптоматичен БЕ	
Дозировка 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, при която 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 последван 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 HR: 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Проведен е предварително определен обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и Einstein PE

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Дозировка и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=4 150	Еноксапарин/ АВК ^{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, при която БЕ не може да бъде изключен	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- a) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици последван 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 HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

В проучването Einstein Extension (вж Таблица 9) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторични резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациенти на лечение с ривароксабан 20 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-висока честота при пациентите лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно в сравнение с плацебо.

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

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката на рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Дозировка 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%)	13 (2,2%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	2 (0,3%)



Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, при която 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), HR: 0,185 (0,087 – 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 10) ривароксабан 20 mg и 10 mg показват по-голяма ефикасност от 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на големи кръвоизливи) е сходен при пациенти лекувани с ривароксабан 20 mg и 10 mg един път дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

Таблица 10: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice

Проучвана популация	3 396 пациенти продължават профилактиката на рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична дозировка	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно N=1 127	Ацетилсалицилова киселина 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	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 която БЕ не може да бъде изключен	2 (0,2%)	0 (0,0%)	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 ацетилсалицилова киселина 100 mg веднъж дневно; HR = 0,34 (0,20–0,59)

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



+ Ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо ацетилсалицилова киселина 100 mg веднъж дневно; HR =0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (номинално)

++ Ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо ацетилсалицилова киселина 100 mg веднъж дневно; HR =0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (номинално)

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 пациенти с остра ДВТ са включени за проучване на дългосрочната безопасност на ривароксабан в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика.

Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са 0,7%, 1,4% и 0,5%, съответно. Съществуват разлики в изходните характеристики на пациентите включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е предварително определен стратифициран анализ за коригиране на измерваните основни различия, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коригираните HR сравняващи ривароксабан и стандартната терапия за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт, са 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), съответно.

Тези резултати в клиничната практика 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 0,23 – 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 уrogenитално кървене и 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) за друго кървене.

Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при педиатрични пациенти

Общо 727 деца с потвърден остър ВТЕ, от които 528 получили ривароксабан, са проучени в 6 открити, многоцентрови педиатрични изпитвания. Дозировката, коригирана според телесното тегло, при пациенти от раждането до възраст под 18 години, е довела до експозиция на ривароксабан, подобна на наблюдаваната при възрастни пациенти с ДВТ, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, както е потвърдено в проучването фаза III (вж. точка 5.2).

Проучването EINSTEIN Junior фаза III е рандомизирано, активно контролирано, открито, многоцентрово клинично проучване при 500 педиатрични пациенти (на възраст от раждането до < 18 години) с потвърден остър ВТЕ.

Включени са 276 деца на възраст 12 до < 18 години, 101 деца на възраст 6 до < 12 години, 69 деца на възраст 2 до < 6 години и 54 деца на възраст < 2 години.

Индексният ВТЕ е класифициран като едно от следните: ВТЕ във връзка с централен венозен катетър (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пациенти в групата на ривароксабан, 37/165 пациенти в групата на сравнително лечение), церебрална венозна и синусова тромбоза (ЦВСТ; 74/335 пациенти в групата на ривароксабан, 43/165 пациенти в групата на сравнително лечение) и всички други, включително ДВТ и БЕ (не-ЦВК-ВТЕ; 171/335 пациенти в групата на ривароксабан, 84/165 пациенти в групата на сравнително лечение). Най-често представената индексна тромбоза при деца на възраст 12 до < 18 години е не-ЦВК-ВТЕ при 211 (76,4%); при деца на възраст 6 до < 12 години и на възраст 2 до < 6 години – ЦВСТ, съответно при 48 (47,5%) и 35 (50,7%); и при деца на възраст < 2 години – ЦВК-ВТЕ при 37 (68,5%). Не е имало деца в месеца с ЦВСТ в групата на ривароксабан. 22 от пациентите с ЦВСТ са имали инфекция на ЦНС (13 пациенти в групата на ривароксабан и 9 пациенти в групата на сравнително лечение).



При 438 (87,6%) деца ВТЕ е предизвикан от постоянни, преходни или и от двете – постоянни и преходни рискови фактори.

Пациентите са получили първоначално лечение с терапевтични дози нефракциониран хепарин (НФХ), хепарин с ниско молекулно тегло (ХНМТ), или фондапаринукс за най-малко 5 дни и са рандомизирани 2:1 да получават или дози ривароксабан, коригирани спрямо телесното тегло, или сравнителни лекарства в групата на сравнително лечение (хепарини, АВК) за 3-месечен период на лечение в основното проучване (1 месец при деца < 2 години с ЦВК-ВТЕ). В края на периода на лечение в основното проучване диагностичното образно изследване, направено на изходно ниво, е направено повторно, ако е било клинично приложимо. Лечението в проучването е можело да бъде спряно в този момент или по преценка на Изследователя да бъде продължено общо за до 12 месеца (при деца < 2 години ЦВК-ВТЕ – до 3 месеца).

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ ВТЕ. Първичният резултат за безопасност е комбинацията от голям кръвоизлив и клинично значим не-голям кръвоизлив (КЗНГК). Всички резултати за ефикасност и безопасност са проверени и потвърдени централно от независима комисия, заслепена за определеното лечение. Резултатите за ефикасност и безопасност са показани в Таблицы 11 и 12 по-долу.

Събития на рецидивиращ ВТЕ са възникнали в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 5 от 165 пациенти. Комбинацията от голям кръвоизлив и КЗНГК е докладвана при 10 от 329 пациенти (3%), лекувани с ривароксабан и при 3 от 162 пациенти (1,9%), лекувани с компаратора. Нетна клинична полза (симптоматичен рецидивиращ ВТЕ плюс събития на голям кръвоизлив) е съобщена в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 7 от 165 пациенти. Нормализиране на тромботичното обременяване при повторното образно изследване е възникнало при 128 от 335 пациенти на лечение с ривароксабан и при 43 от 165 пациенти в групата на сравнително лечение. Тези находки обикновено са подобни сред възрастовите групи. В групата на ривароксабан е имало 119 (36,2%) деца с някакво кървене, възникнало при лечението, а в групата на сравнително лечение е имало 45 (27,8%) деца=

Таблица 11: Резултати за ефикасност в края на основния период на лечение

Събитие	Ривароксабан N=335*	Компаратор N=165*
Рецидивиращ ВТЕ (първичен резултат за ефикасност)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване при повторното образно изследване	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване + без промяна при повторното образно изследване	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Нормализиране при повторното образно изследване	128 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)
Фатален или нефатален белодробен емболизъм	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	3 (1,8%, 95% CI 0,0% – 5,1%)

* FAS= пълен набор за анализ (full analysis set), всички деца, които са били рандомизирани

Таблица 12: Резултати за безопасност в края на основния период на лечение

	Риварокса- банабан N=329*	Компара- тор N=162*
Комбинация: голям кръвоизлив + КЗНГК (първичен резултат за безопасност)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Голям кръвоизлив	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Някакво кървене, възникнало при лечението	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= набор за анализ на безопасността (safety analysis set), всички деца, които са били рандомизирани и са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство

Профилът на ефикасност и безопасност на ривароксабан е в голяма степен подобен между педиатричната популация с ВТЕ и възрастната популация с ДВТ/БЕ, въпреки това, делът на участниците с някакво кървене е по-висок в педиатричната популация с ВТЕ в сравнение с възрастната популация с ДВТ/БЕ.

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

В спонсорирано от изследователя рандомизирано, открито многоцентрово проучване със заслепена оценка на крайните точки, ривароксабан се сравнява с варфарин при пациенти с анамнеза за тромбоза, диагностицирани с антифосфолипиден синдром и с висок риск от тромбоемболични събития (позитивни при всичките 3 антифосфолипидни теста: лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу анти-бета-2-глипопротеин 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 инфаркта на миокарда). 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 пациенти (3%) от групата на варфарин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания 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

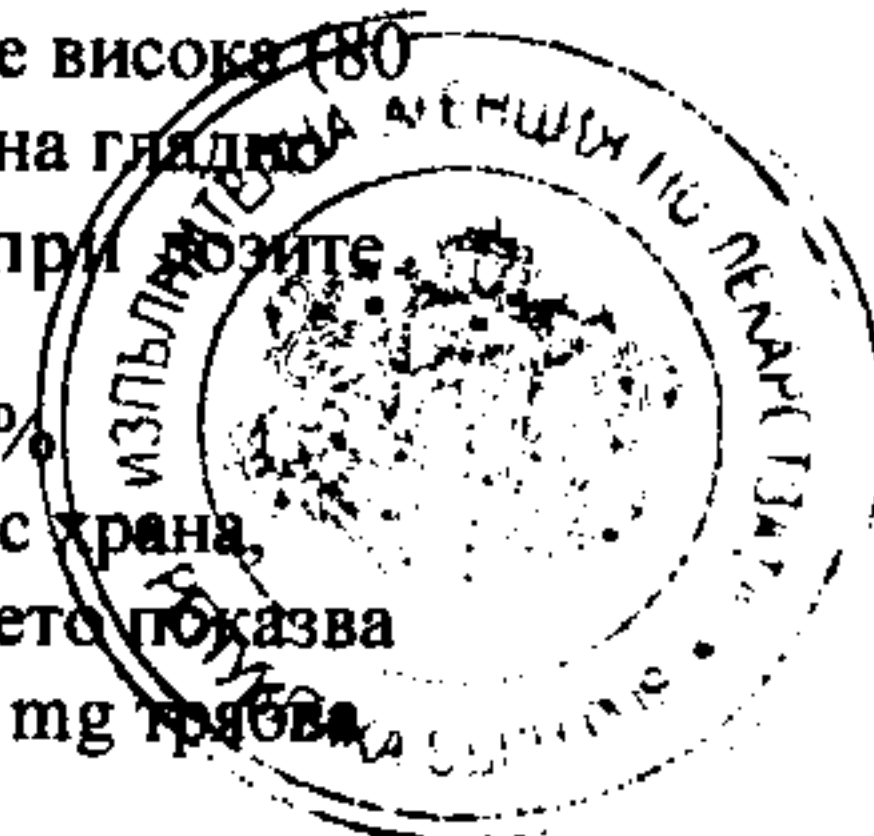
Абсорбция

Следната информация се основава на данните, получени при възрастни.

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максимални 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 с храна не повлиява AUC или C_{max} на ривароксабан при дозите от 2,5 mg и 10 mg.

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% затаблетаката от 20 mg, приета на гладно. При прием на ривароксабан 20 mg таблетки с храна, средната AUC се повишава с 39%, в сравнение с приема на таблетките на гладно, което показва почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Ривароксабан 15 mg и 20 mg трябва



да се приемат с храна (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден, приемани на гладно. След прием на храна ривароксабан 10 mg, 15 mg и 20 mg таблетки показват пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан проявява ограничена от разтворимостта абсорбция с понижена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата.

Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаването му 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. Затова трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC and 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, дозо-пропорционален фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

Педиатрична популация

Деца са получили ривароксабан таблетка или перорална суспензия по време на или непосредствено след хранене или прием на храна и с обичайна порция течност, за да се гарантира надеждно дозиране при деца. Както при възрастните, ривароксабан се абсорбира веднага след перорално приложение под формата на таблетка или гранули за перорална суспензия при децата. Не е наблюдавана разлика нито в скоростта, нито в степента на абсорбция между лекарствените форми таблетка и гранули за перорална суспензия. Липсват ФК данни след интравенозно приложение при деца, така че абсолютната бионаличност на ривароксабан при деца е неизвестна. Установено е намаляване на относителната бионаличност при повишаващи се дози (в mg/kg телесно тегло), предполагащо ограничения на абсорбцията при по-високи дози, дори при прием заедно с храна. Ривароксабан 15 mg таблетки трябва да се приема по време на хранене (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването с плазмените протеини при възрастни е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основният свързващ компонент. Обемът на разпределение е умерен с V_{ss} приблизително 50 литра.

Педиатрична популация

Липсват данни за свързването на ривароксабан с плазмените протеини, специфични за деца. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алгометрична функция, със средна стойност 113 l за лице с телесно тегло 82,8 kg.

Биотрансформация и елиминиране

При възрастни около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което едната половина се елиминира през бъбреците, а другата половина с фекалите. Останалата 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 места 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 от около 10 l/ч, 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 ограничено от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и с терминален полуживот от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Липсват данни за метаболизма, специфични за деца. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Клирънсът (CL), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алгометрична функция, със средна стойност 8 l/час за лице с телесно тегло 82,8 kg. Средните геометрични стойности за полуживота на диспозиция ($t_{1/2}$), изчислени чрез популационно ФК моделиране, намаляват с намаляването на възрастта и варират от 4,2 часа при юноши до приблизително 3 часа при деца на възраст 2-12 години и се понижават до 1,9 и 1,6 часа, съответно при деца на възраст 0,5- < 2 години и по-малки от 0,5 години.

Специални популации

Пол

При възрастни не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол. Един експлораторен анализ не показва значими различия в експозицията на ривароксабан между деца от мъжки и женски пол.

Популация в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

При възрастни 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.

При деца, ривароксабан се дозира на базата на телесното тегло. Един експлораторен анализ не показва значимо влияние на поднорменото тегло или затлъстяването върху експозицията на ривароксабан при деца.

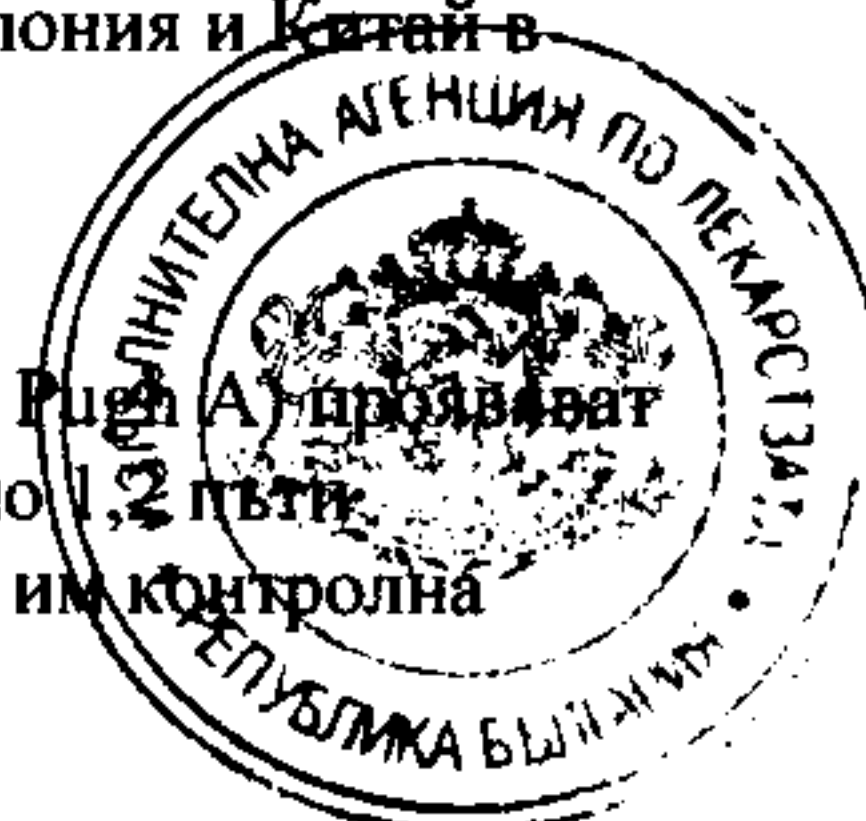
Междуетнически различия

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

Един експлораторен анализ не показва значими междуетнически различия в експозицията на ривароксабан при деца от японската, китайската и азиатската групи извън Япония и Китай в сравнение със съответната обща педиатрична популация.

Чернодробно увреждане

Възрастни пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас A по Child Pugh A) проявяват само незначителни промени във фармакокинетиката на ривароксабан (средно 1,2 пъти повишение в AUC на ривароксабан) което е почти сравнимо със съответната им контролна



група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3) пъти в сравнение със здрави доброволци. AUC на несвързаната фракция се е повишила с 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено елиминиране през бъбреците на ривароксабан, подобно на това при пациентите с умерено бъбречно увреждане.

Няма данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха е повишено с фактор 2,6 при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено с фактор 2,1. Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно фармакокинетично/фармакодинамично съотношение между концентрацията и РТ.

Ривароксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При възрастни е наблюдавано увеличение на експозицията на ривароксабан свързано с намаление на бъбречната функция, измерена чрез креатининов 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; Рт 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 бъде диализуем.

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).

Липсват клинични данни при деца на 1 година или по-големи с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти получаващи ривароксабан за лечение на остра ДВТ 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималните и минимални концентрации по време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6 - 239) mcg/l.

При педиатрични пациенти с остър ВТЕ, получаващи ривароксабан при доза, коригирана спрямо телесното тегло, водеща до експозиция, подобна на тази при възрастни пациенти с ДВТ, получаващи дневна доза 20 mg един път дневно, средната геометрична стойност на концентрациите (интервал 90%), получени при времевите интервали на вземане на пробите, представляващи приблизително максималните и минималните концентрации по време на дозовия интервал, са обобщени в Таблица 13.

Таблица 13: Обобщена статистика (средна геометрична стойност (90% интервал)) на плазмените концентрации на ривароксабан в стационарно състояние (mcg/l) според режима на дозиране и възрастта

Времеви интервали							
o.d.	N	12 -< 18 години	N	6 -< 12 години			
2.5-4h след прилагане	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)			



20-24h след прилагане	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)			
b.i.d.	N	6 -< 12 години	N	2 -< 6 години	N	0,5 -< 2 години	
2,5-4h след прилагане	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.	
10-16h след прилагане	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)	
t.i.d.	N	2 -< 6 години	N	От раждането- < 2 години	N	0,5 -< 2 години	N
0,5-3h след прилагане	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12
7-8h след прилагане	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11
							108,0 (19,2-320)
							16,1 (1,03-33,6)

o.d. = един път дневно, b.i.d. = два пъти дневно, t.i.d. = три пъти дневно, n.c. = не е изчислено (not calculated)

Стойности под долната граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) са заместени с 1/2 LLOQ за изчислението на статистиката (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, PT, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 – 30 mg два пъти на ден).

Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E_{max} модел. По отношение на PT моделът на линейно пресичане обикновено описва данните по-добре. В зависимост от различните използвани PT реагенти, наклонът на кривата варира значително. При използване на Неопластин PT, изходната PT е около 13 секунди, а наклонът е около 3 до 4 секунди/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

Педиатрична популация

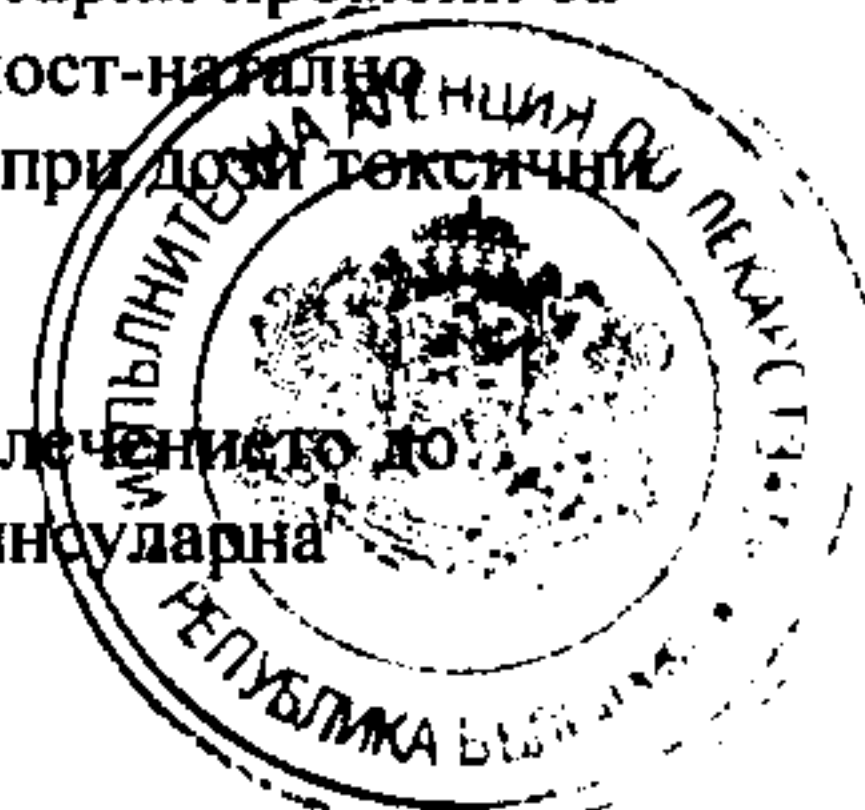
Безопасността и ефикасността не са установени при показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене при деца и юноши на възраст до 18 години.

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, карциногенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при проучванията 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 клинично значими нива на експозиция.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Изпитванията върху животни показват репродуктивна токсичност свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). Ембрио-фетална токсичност (пост-имплантационна загуба, забавена/прогресираща осификация, множество бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени са наблюдавани при клинично значими плазмени концентрации. При пре- и пост-натално проучване на плъхове е наблюдавана понижена жизненост 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 периферна



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:

Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553b)
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

Блистерни опаковки от PVC/PVdC – алуминиево фолио съдържащи перфорирани еднодозови блистери в картонена опаковка с 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 42x1, 90x1, 98x1, 100x1 и 112x1 таблетки.

HDPE бутилки, със защитени от деца PP капачки, съдържащи 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. След прилагането на натрошена таблетка ривароксабан от 15 mg или 20 mg, незабавно трябва да последва ентерално хранене.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210149

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

Дата на първо разрешаване: 03.06.2021

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

