

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривароксабан-Чайкафарма 15 mg филмирани таблетки
Rivaroxaban-Tchaikapharma 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 16,32 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, означени от едната страна с "15", гладки от другата страна и с диаметър приблизително 6,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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, предшествващ инсулт или преходен исхемичен пристъп.

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

Дозировка и начин на приложение

Дозировка

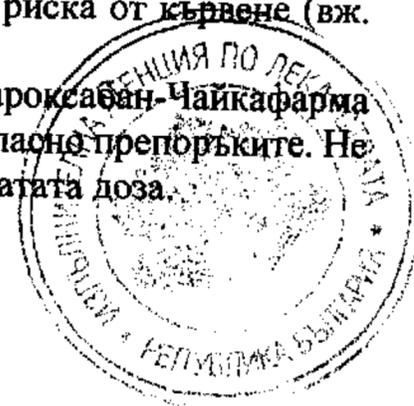
Профилактика на инсулт и системен емболизъм

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

Лечението с Ривароксабан-Чайкафарма трябва да се продължава в дългосрочен план, когато ползата от профилактиката на инсулт и системен емболизъм надвишава риска от кръвене (вж. точка 4.4).

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

| | |
|--|----------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20210219 |
| Разрешение № | 06/МА/ЕР-55923 |
| Одобрение № | 27.07.2021 |



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

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

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапията трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДВТ или БЕ.

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

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

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

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4- седмична опаковка Ривароксабан-Чайкафарма за започване на 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 Ривароксабан-Чайкафарма, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Ривароксабан-Чайкафарма за един ден. В подобен случай могат да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

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

Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Ривароксабан-Чайкафарма

За пациентите, които са на лечение за профилактика на инсулт и системен емболизъм, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Ривароксабан-Чайкафарма, когато Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) е $\leq 3,0$.

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

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Ривароксабан-Чайкафарма стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Ривароксабан-Чайкафарма. INR не е валиден



параметър за измерване на антикоагулантната активност на Ривароксабан-Чайкафарма и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

Преминване от лечение с Ривароксабан-Чайкафарма към антагонисти на витамин К (АВК)

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

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

Преминване от лечение с парентерални антикоагуланти към Ривароксабан-Чайкафарма

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

Преминване от лечение с Ривароксабан-Чайкафарма към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Ривароксабан-Чайкафарма трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ:

Пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

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

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



Чернодробно увреждане

Ривароксабан-Чайкафарма 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. точки 4.3 и 5.2).

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Телесно тегло

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ривароксабан-Чайкафарма при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Ривароксабан-Чайкафарма при деца под 18-годишна възраст.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Приемът на Ривароксабан-Чайкафарма може да започне или да продължи при пациенти, при които може да е необходимо кардиоверзио.

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

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

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

Начин на приложение

Ривароксабан-Чайкафарма е за перорално приложение.

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

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

Натрошената таблетка Ривароксабан-Чайкафарма може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода. След прилагането на натрошени филмирани таблетки Ривароксабан-Чайкафарма от 15 mg или

20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от ентéralно хранене (вж. точка 5.2)

4.3 Противопоказания



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

Активно, клинично значимо кървене.

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

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

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Риск от хеморагия

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

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

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

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



Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Ривароксабан-Чайкафарма трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

Други рискови фактори за кървене

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

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването;
- неконтролирана тежка артериална хипертония;
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастро-езофагеална рефлуксна болест);
- съдова ретинопатия;
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб.

Пациенти с клапни протези

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стой
Налични са клинични данни, получени от интервенционално проучване, основна цел



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

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

Ривароксабан-Чайкафарма не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Ривароксабан-Чайкафарма не са установени при тези клинични ситуации.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромбoproфилактика. Няма клиничен опит с употребата на 15 mg ривароксабан в тези ситуации.

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

За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, трябва да са минали след последното приложение на ривароксабан (вж. точка 5.2).

След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.

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

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Ривароксабан-Чайкафарма 15 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар.

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

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

Популация в старческа възраст

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



Дерматологични реакции

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

Информация за помощните вещества

Ривароксабан-Чайкафарма съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна C_{max} със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Ривароксабан-Чайкафарма при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

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



Антикоагуланти

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

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

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

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

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

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

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС

(включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

SSRI/SNRI

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

Варфарин

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

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

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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



Други съпътстващи терапии

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 с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността и ефикасността на Ривароксабан-Чайкафарма при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Ривароксабан-Чайкафарма е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ривароксабан-Чайкафарма повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).

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

| Показание | Брой пациенти* | Обща дневна доза | Максимална продължителност на лечението |
|-----------|----------------|------------------|---|
| | | | |



| | | | |
|---|--------|--|-----------|
| Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става | 6 097 | 10 mg | 39 дни |
| Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти | 3 997 | 10 mg | 39 дни |
| Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви | 6 790 | Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg | 21 месеца |
| 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 с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин | 31 месеца |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ | 18 244 | 5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно | 47 месеца |

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

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

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

| Показание | Всякакъв тип кървене | Анемия |
|---|----------------------|--------------------|
| Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става | 6,8% от пациентите | 5,9% от пациентите |
| Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти | 12,6% от пациентите | 2,1% от пациентите |
| Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви | 23% от пациентите | 1,6% от пациентите |



| | | |
|--|---------------------------|------------------------------|
| Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене | 28 на 100 пациентогодини | 2,5 на 100 пациентогодини |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС | 22 на 100 пациентогодини | 1,4 на 100 пациентогодини |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ | 6,7 на 100 пациентогодини | 0,15 на 100 пациентогодини** |

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

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

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Ривароксабан-Чайкафарма, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органи класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

много редки ($< 1/10\ 000$)

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба*

| Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|-------|--|----------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | |
| Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри) | Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) ^A , тромбоцитопения | | | |
| Нарушения на имунната система | | | | |
| | Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток | | Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок | |
| Нарушения на нервната система | | | | |
| Замаяност, главоболие | Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп | | | |
| Нарушения на очите | | | | |
| Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив) | | | | |
| Сърдечни нарушения | | | | |
| | Тахикардия | | | |



| Чести | Чести | Рядки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|--|---|
| Съдови нарушения | | | | |
| Хипотония, хематом | | | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | |
| Епистаксис, хемоптизис | | | | |
| Стомашно-чревни нарушения | | | | |
| Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A | Сухота в устата | | | |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | |
| Повишаване на трансаминазите | Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишен алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A | Жълтеница, повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане | | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | |
| Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи | Уртикария | | Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | |
| Болка в крайниците ^A | Хемартроза | Кръвоизлив в мускул | | Компартмент синдром в резултат на кървене |



| Чести | Честота | Рисък | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|-------------------------------------|-------------|--|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | |
| Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) | | | | Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | |
| Повишена температура ^A , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения) | Неразположение (вкл. прилошаване) | Локализиран оток ^A | | |
| Изследвания | | | | |
| | Повишен LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A | | | |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | | | |
| Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани ^A | | Съдова псевдоаневризма ^C | | |

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

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

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

* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Ривароксабан-Чайкафарма може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително



абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е 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 резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Ривароксабан-Чайкафарма. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на лимитирано насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Съществува специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа) срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа).

В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Поведение при кървене

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

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на



специфично прокоагулантно неутрализиращо средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случай на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидиви, перцентилите 5/95 за PT (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 секунди, а за 20 mg ривароксабан веднъж дневно от 15 до 30 секунди. По време на най-ниската концентрация (8 - 16 часа след приема на таблетката) перцентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 секунди, а за 20 mg веднъж дневно (18 - 30 часа след приема на таблетката) от 13 до 20 секунди.

При пациентите с неклапно предсърдно мъждене, получаващи ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, перцентилите 5/95 за PT (Neoplastin) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 10 до 50 секунди. По време на най-ниската концентрация (16 - 36 часа след приема на таблетката) перцентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 12 до 26 секунди.

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n=22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен



концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал поголям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

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

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене
Клиничната програма с Ривароксабан-Чайкафарма е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Ривароксабан-Чайкафарма за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. При основното двойно сляпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или варфарин с титриране на дозата до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Медианната продължителност на проведеното лечение е 19 месеца, а общата продължителност е до 41 месеца. 34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина и 11,4% са лекувани с клас III антиаритмично средство, включително амиодарон.

Ривароксабан-Чайкафарма е с не по-малка ефективност от варфарин за първичната съставна крайна точка за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията по протокол на лечение инсулт или системен емболизъм се наблюдават при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и при 241 на варфарин (2,16% на година) (КР 0,79; ДИ 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 за не по-малка ефективност). От всички рандомизирани пациенти, които са анализирани по ITT, първични събития се развиват при 269 на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година)

(КР 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; P<0,001 за не по-малка ефективност; P=0,117 за превъзходство).

Резултатите за вторичните крайни точки, както са изследвани в йерархичен порядък в ITT анализа, са показани на Таблица 4.

Сред пациентите в групата на варфарин INR стойностите са в границите на терапевтичния диапазон (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 TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при кварталите с еднакъв размер (P=0,74 за взаимодействие). В най-горния квартал по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) 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 подобни за 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 доза | Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациентогодини) | Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациентогодини) | КР (95% ДИ) р-стойност, тест за превъзходство |
| Инсулт и системен емболизъм извън ЦНС | 269 (2,12) | 306 (2,42) | 0,88 (0,74 - 1,03) 0,117 |
| Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт | 572 (4,51) | 609 (4,81) | 0,94 (0,84 - 1,05) 0,265 |
| Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС, 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 доза | Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациентогодини) | Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациентогодини) | КР (95% ДИ) р-стойност |
| Големи и неголеми клинично значими кръвоизливи | 1 475 (14,91) | 1 449 (14,52) | 1,03 (0,96 - 1,11) 0,442 |



| | | | |
|---|------------------|------------------|--------------------------------|
| Големи кръвоизливи | 395 (3,60) | 386 (3,45) | 1,04 (0,90 - 1,20) 0,576 |
| Смърт в резултат на кървене* | 27 (0,24) | 55 (0,48) | 0,50 (0,31 - 0,79) 0,003 |
| Кървене от критичен орган* | 91 (0,82) | 133 (1,18) | 0,69 (0,53 - 0,91) 0,007 |
| Интракраниален 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 еритроцити или цяла кръв* | 183 (1,65) | 149 (1,32) | 1,25 (1,01 - 1,55) 0,044 |
| Неголеми клинично значими кръвоизливи | 1 185 (11,80) | 1 151 (11,37) | 1,04 (0,96 - 1,13) 0,345 |
| Смъртност по всякакви причини | 208 (1,87) | 250 (2,21) | 0,85 (0,70 - 1,02) 0,073 |

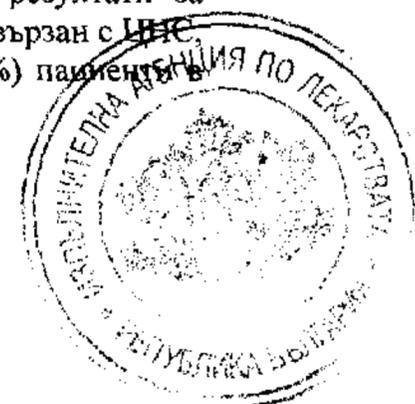
а) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение
* Номинално значими

В допълнение към проучването фаза III ROCKET AF, е проведено проспективно, постмаркетингово, неинтервенцианално, отворено кохортно проучване с едно рамо (XANTUS) с основен изход, включващ тромбоемболични събития и голямо кървене. 6 785 пациента с неклапно предсърдно мъждене са били включени за профилактика на инсулт и емболия извън централната нервна система (ЦНС) при реални условия. Средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED са били 2,0 при XANTUS, в сравнение със средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED от 3,5 и 2,8 съответно при ROCKET AF. Голямо кървене е наблюдавано при 2,1 случая за 100 пациенто-години. Съобщава се за фатален кръвоизлив при 0,2 случая за 100 пациенто-години и вътречерепен кръвоизлив при 0,4 случая за 100 пациенто-години. Инсулт или емболия извън ЦНС са регистрирани при 0,8 случая за 100 пациенто-години.

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайната точка (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани досега с перорални антикоагуланти и лекувани предварително) с неклапно предсърдно мъждене планирано за кардиоверзио, за да се направи сравнение между ривароксабан и адаптирана доза АВК (рандомизирано 2:1), за превенция на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез ТЕЕ (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системен емболизъм несвързан с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечносъдова смърт) са се появили при 5 (0,5%) пациенти в



групата на ривароксабан (n=978) и 5 (1,0%) пациента в групата на АВК (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; модифицирана ITT-популация). Основният резултат за безопасност (масивно кървене) се е появил при 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациенти в групите на ривароксабан (n=988) и АВК (n=499) съответно, (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; безопасна популация). Това експлораторно проучване е показало сравнима ефикасност и безопасност между групите на лечение с ривароксабан и АВК в условията на кардиоверзио.

Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент
Извършено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) с 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 две схеми на ривароксабан и една VKA-схема. Пациентите са били разпределени на случаен принцип 1:1:1 за обща 12-месечна терапия. Пациенти с анамнеза за инсулт или ПИП са изключени.

Група 1 получава ривароксабан веднъж дневно 15 mg (10 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) плюс P2Y12 инхибитор. Група 2 получава 2,5 mg ривароксабан два пъти дневно заедно с ДТАС (двойна терапия с антитромбоцитни средства, например клопидогрел 75 mg [или заместващия P2Y12 инхибитор] плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина [АСК]) за 1, 6 или 12 месеца, последвана от ривароксабан 15 mg (или 10 mg за пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) веднъж дневно, плюс ниска доза АСК. Група 3 получава коригирана доза VKA плюс ДТАС за 1, 6 или 12 месеца, последвана от коригирана доза VKA, плюс ниска доза АСК.

Първичната крайна точка за безопасност, клинично значимите случаи на кървене, се появяват при 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) участници в група 1, група 2 и група 3, респективно (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, респективно). Вторичната крайна точка (съставена от сърдечно-съдови събития СС смърт, МИ или инсулт), е наблюдавана при 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) участници в група 1, група 2 и група 3, съответно. Всяка от схемите на ривароксабан показва значително намаляване на клинично значимите случаи на кървене, в сравнение с VKA-схемата при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент.

Основната цел на PIONEER AF-PCI е оценка на безопасността. Данните относно ефикасността (включително тромбоемболични явления) при тази популация са ограничени.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12-месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ и нефатални симптоматични ДВТ и БЕ. Пациентите с показание за продължително антикоагулантно лечение с терапевтична доза са изключени от проучването.

Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg веднъж дневно и Ривароксабан-Чайкафарма 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 6) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p < 0,0001$ (тест за не по-малка ефективност)); КР: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална p стойност $p = 0,027$) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 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 КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

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

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

| | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Проучвана популация | 3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза | |
| Доза и продължителност на лечението | Ривароксабан-Чайкафарма ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=1 731 | Еноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=1 718 |



| | | |
|--|---------------|---------------|
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ* | 36 (2,1%) | 51 (3,0%) |
| Симптоматичен рецидивиращ БЕ | 20 (1,2%) | 18 (1,0%) |
| Симптоматична рецидивираща ДВТ | 14 (0,8%) | 28 (1,6%) |
| Симптоматични БЕ и ДВТ | 1 (0,1%) | 0 |
| Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен | 4 (0,2%) | 6 (0,3%) |
| Голямо или клинично значимо неголямо кървене | 139 (8,1%) | 138 (8,1%) |
| Големи кръвоизливи | 14 (0,8%) | 20 (1,2%) |

- а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно
б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК
* $p < 0,0001$ (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 7) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p=0,0026$ (тест за не помалка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 – 1,684)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 ((95% ДИ: 0,633 – 1,139), номинална p стойност $p = 0,275$). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,082$ за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2 412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

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

| | | |
|-------------------------------------|---|--|
| Проучвана популация | 4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ | |
| Доза и продължителност на лечението | Ривароксабан-Чайкафарма ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=2 419 | Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N=2 413 |
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ* | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) |
| Симптоматичен рецидивиращ БЕ | 23 (1,0%) | 20 (0,8%) |
| Симптоматична рецидивираща ДВТ | 18 (0,7%) | 17 (0,7%) |
| Симптоматични БЕ и ДВТ | 0 | 2 (<0,1%) |



| | | |
|--|----------------|----------------|
| Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен | 11 (0,5%) | 7 (0,3%) |
| Голямо или клинично значимо неголямо кървене | 249 (10,3%) | 274 (11,4%) |
| Големи кръвоизливи | 26 (1,1%) | 52 (2,2%) |

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

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

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

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

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

| Проучвана популация | 8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ | |
|--|---|--|
| Доза и продължителност на лечението | Ривароксабан-Чайкафарма ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 150 | Еноксапарин/АВК ^{б)} 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 не може да се изключи БЕ | 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%) |

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

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

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

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

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



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

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

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

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

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

| | | | |
|---|---|---|----------------------------------|
| Проучвана популация | 3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм | | |
| Терапевтична доза | Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg веднъж дневно N=1 107 | Ривароксабан-Чайкафарма 10 mg веднъж дневно N=1 127 | АСК 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 не може да се изключи БЕ | 2 (0,2%) | 0 | 2 (0,2%) |



| | | | |
|---|---------------------------|----------------------------|--------------|
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС | 19 (1,7%) | 18 (1,6%) | 56 (5,0%) |
| Големи кръвоизливи | 6 (0,5%) | 5 (0,4%) | 3 (0,3%) |
| Клинично значими неголеми кръвоизливи | 30 (2,7%) | 22 (2,0%) | 20 (1,8%) |
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза) | 23 (2,1%) ⁺ | 17 (1,5%) ⁺⁺ | 53 (4,7%) |

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

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

⁺ Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; КР=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (номинална)

⁺⁺ Ривароксабан-Чайкафарма 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; КР=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включващ рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени стойности за групиране на измерваните основни характеристики, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коригираните КР за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

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



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривароксабан в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ривароксабан във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки Ривароксабан-Чайкафарма 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Ривароксабан-Чайкафарма 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна Ривароксабан-Чайкафарма таблетки 10 mg, 15 mg и 20 mg показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена 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 неговото освобождаване в стомашночревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

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

Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

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

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на amidните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан



е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

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

Специални популации

Пол

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

Пациенти в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

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

Междуетнически различия

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

Чернодробно увреждане

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и 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 повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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

Ривароксабан-Чайкафарма 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).

Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти



по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

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

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

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (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 максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6239) mcg/l.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения).

При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

Хипромелоза

Микрокристална целулоза



Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910 (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 3350 (Е 1521)
Железен оксид, червен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери. Блистерите са опаковани в картонени кутии по 14, 28, 42 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД
бул. „Г.М.Димитров“ №1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
email: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №:

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

Дата на първо разрешаване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

