

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230123/27
Разрешение №	66339-70 20-08-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енкия 15 mg филмирани таблетки

Enkia 15 mg film-coated tablets

Енкия 20 mg филмирани таблетки

Enkia 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 15 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 20 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощни вещества с известно действие: лактоза

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 27,84 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 37,12 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Енкия 15 mg филмирани таблетки са светлокафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6 mm, с вдлъбнато релефно означение „Е“ от едната страна и гладки от другата.

Енкия 20 mg филмирани таблетки са тъмночервени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 7 mm, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

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

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

Педиатрична популация

Енкия 15 mg филмирани таблетки

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.

Енкия 20 mg филмирани таблетки



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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни

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

Лечението с Енкия трябва да се продължава в дългосрочен план, когато ползата от профилактиката на инсулт и системна емболия надвишава риска от кървене (вижте точка 4.4).

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

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

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

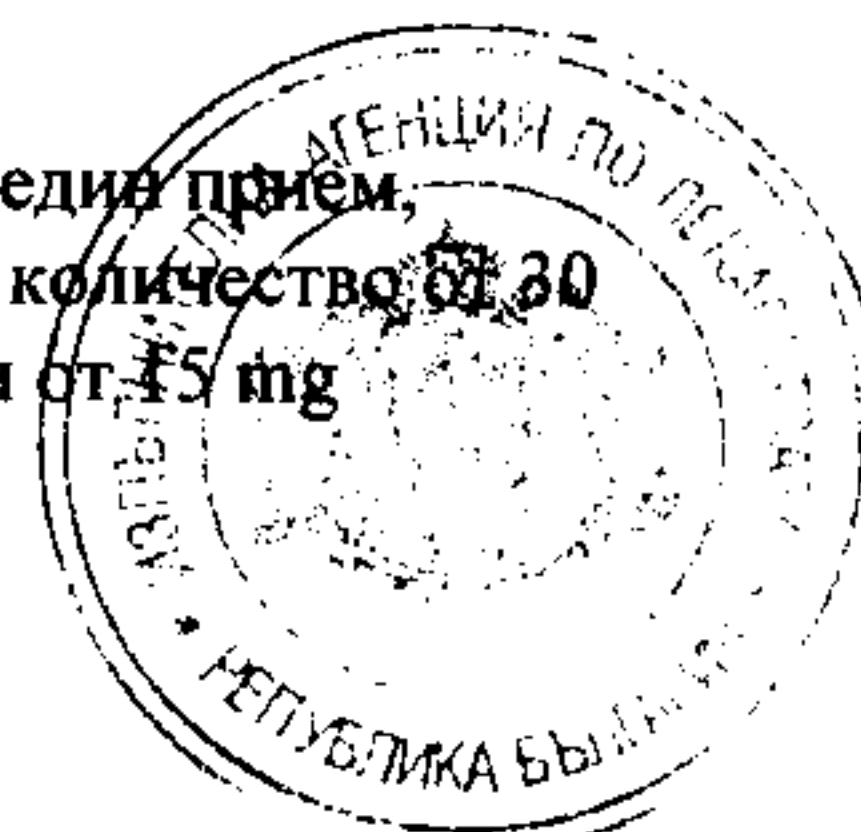
Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапията трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни 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 10 mg веднъж дневно или на Енкия 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 (вижте точка 4.4).

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

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Енкия, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Енкия 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 Енкия и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се използва двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при деца и юноши

Лечението с ривароксабан при деца и юноши на възраст под 18 години трябва да започне най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение (вижте точка 5.1).

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

- Телесно тегло от 30 до 50 kg: препоръчва се еднократна дневна доза 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- Телесно тегло 50 kg или повече: препоръчва се еднократна дневна доза 20 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- За пациенти с телесно тегло по-малко от 30 kg се обърнете към подходящите фармацевтични 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 прави само въз основа на промени в телесното тегло.

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

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

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

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

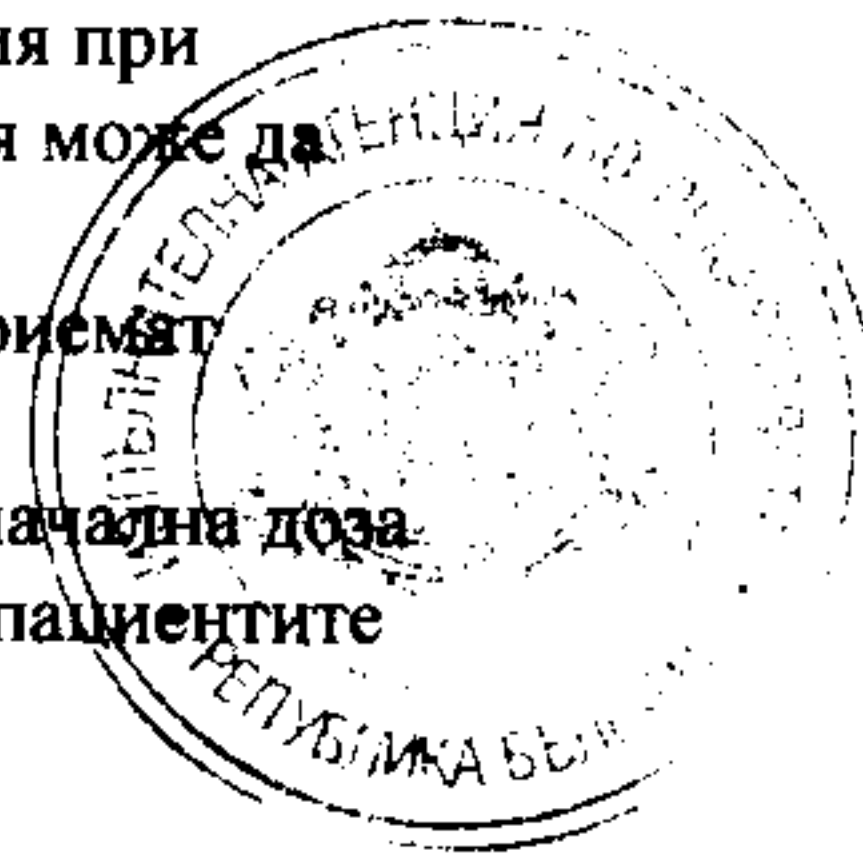
При преминаване от лечение с ABK към лечение с Енкия стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Енкия. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Енкия и следователно не трябва да се използва (вижте точка 4.5).

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Енкия към ABK, ABK 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 ABK, след което дозата на ABK трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите



приемат едновременно Енкия и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Енкия. След като се преустанови приема на Енкия, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вижте точки 4.5 и 5.2).

Педиатрична популация

Деца, които преминават от Енкия към АВК, трябва да продължат да приемат Енкия за 48 часа след първата доза АВК. След 2 дни на едновременно приложение трябва да се направи изследване и да се получат резултатите за INR, преди следващата доза Енкия по схемата. Препоръчва се едновременното приложение на Енкия и АВК да продължи, докато INR е $\geq 2,0$. Щом като приемът на Енкия е преустановен, INR може да се изследва и да се получат надеждни резултати 24 часа след приема на последната доза (вижте по-горе и точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Енкия

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

Преминаване от лечение с Енкия към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Възрастни:

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

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

- За профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вижте 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 (вижте 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 лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация:

- Деца и юноши с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация 50 - 80 ml/min/1,73 m²): не се налага корекция на дозата, на базата на данни при възрастни и ограничени данни при педиатрични пациенти (вижте точка 5.2).



- Деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $<50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$): Енкия не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вижте точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вижте точка 5.2)

Телесно тегло

Без корекция на дозата при възрастни (вижте точка 5.2)

При педиатрични пациенти дозата се определя на базата на телесното тегло.

Пол

Без корекция на дозата (вижте точка 5.2)

Пациенти, подложени на кардиоверзио

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

При кардиоверзио насочвано от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕКГ) при пациенти, които не са били лекувани с антикоагуланти, лечението с Енкия трябва да започне най-малко 4 часа преди кардиоверзиото, за да се гарантира адекватна антикоагулация (вижте точки 5.1 и 5.2). При всички пациенти преди кардиоверзио трябва да се потърси потвърждение, че пациентът е приел Енкия, 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 неклатно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ (перкутанна коронарна интервенция) с поставяне на стент

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Възрастни

Енкия е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

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



перорално. След прилагането на разтрошени филмирани таблетки Енкия от 15 mg или 20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от хранене. Разтрошената таблетка може да се прилага също и чрез стомашна сонда (вижте точки 5.2 и 6.6)

Енкия 15 mg филмирани таблетки

Деца и юноши с тегло между 30 kg и 50 kg

Енкия е за перорално приложение.

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

Енкия 20 mg филмирани таблетки

Деца и юноши с тегло над 50 kg

Енкия е за перорално приложение.

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

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

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да преглътнат таблетките цели, се обърнете към подходящи фармацевтични форми.

Ако други подходящи фармацевтични форми не са на разположение веднага, когато са изписани дози 15 mg или 20 mg ривароксабан, те могат да бъдат набавени, като се разтроши таблетка 15 mg или 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 (вижте точки 5.2 и 6.6).

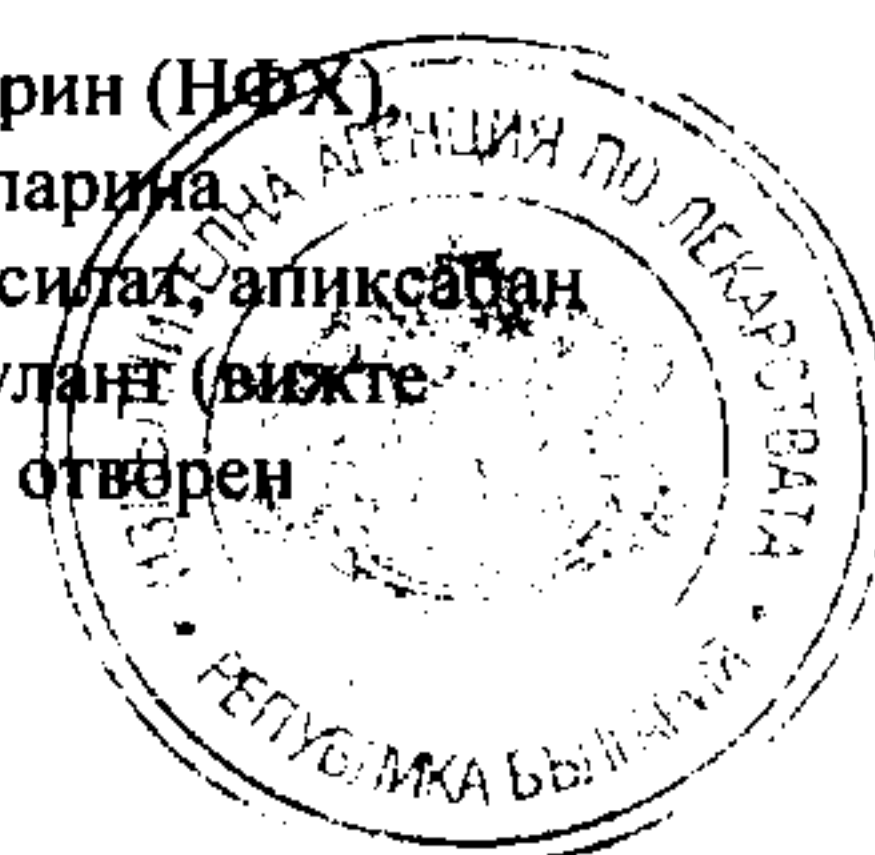
4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или 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, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вижте точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вижте точка 4.5).



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

Бременност и кърмене (вижте 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 Енкия, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Енкия трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия (вижте 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 (вижте 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 (вижте точка 5.1 и 5.2)

Педиатрична популация

Има ограничени данни при деца с тромбоза на церебралните вени и синусите, които имат инфекция на ЦНС (вж. точка 5.1). Рискът от кървене трябва да бъде внимателно оценен преди и по време на лечението с ривароксабан.

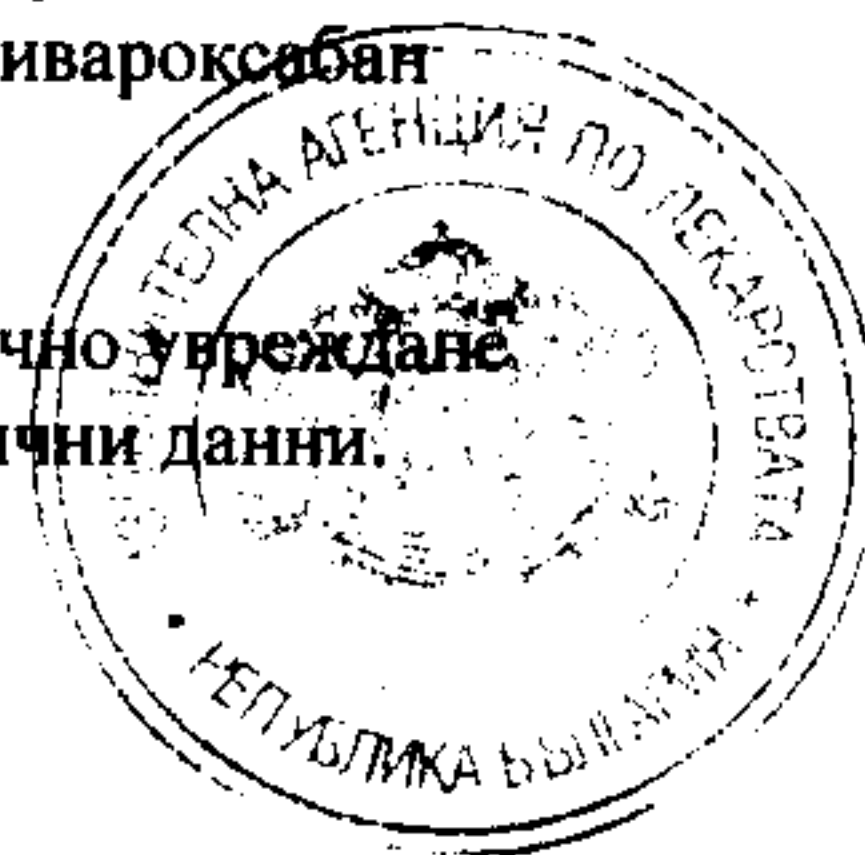
Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с тежка степен на 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. Енкия 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 (вижте точки 4.2 и 5.2).

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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти



Не се препоръчва употребата на Енкия при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Липсват клинични данни при деца, получаващи съпътстващо системно лечение със силни инхибитори, както на CYP 3A4, така и на P-gp (вижте 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 (вижте точка 4.5).

Други рискови фактори за кървене

Както и с други антитромбозни 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 рак

Пациентите със злокачествено заболяване могат едновременно да бъдат изложени на по-висок риск от кървене и тромбоза. Трябва да се прецени индивидуалната полза от антитромботичното лечение срещу риска от кървене при пациенти с активен рак, в зависимост от местоположението на тумора, антинеопластичната терапия и стадия на заболяването.

Туморите, локализирани в стомашно-чревния или пикочно-половия тракт, се свързват с повишен риск от кървене по време на терапия с ривароксабан.

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

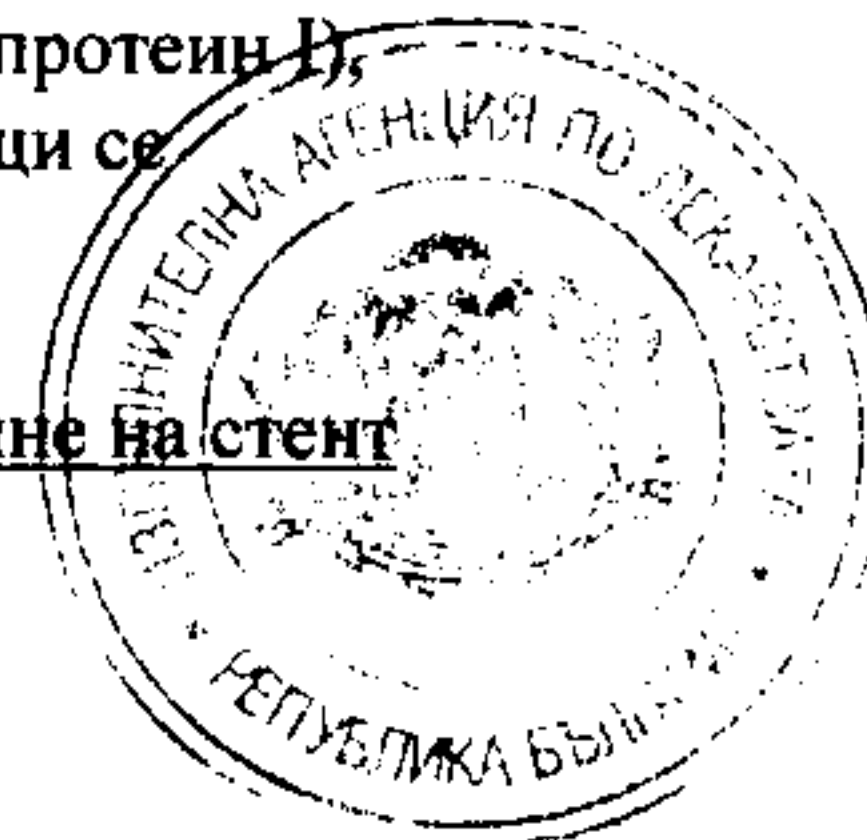
Пациенти с клапни протези

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

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



Налични са клинични данни, получени от интервенционално проучване, с основна цел изследване на безопасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент. Данните за ефикасността при тази популация са ограничени (вижте 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

Енкия 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 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, третиран с антитромбозни 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 или 20 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 и трябва да бъде преценено спрямо спешността на диагностичната процедура.

За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, трябва да са минали поне 2х полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади възрастни пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, след последното приложение на ривароксабан (вижте точка 5.2). След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.

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

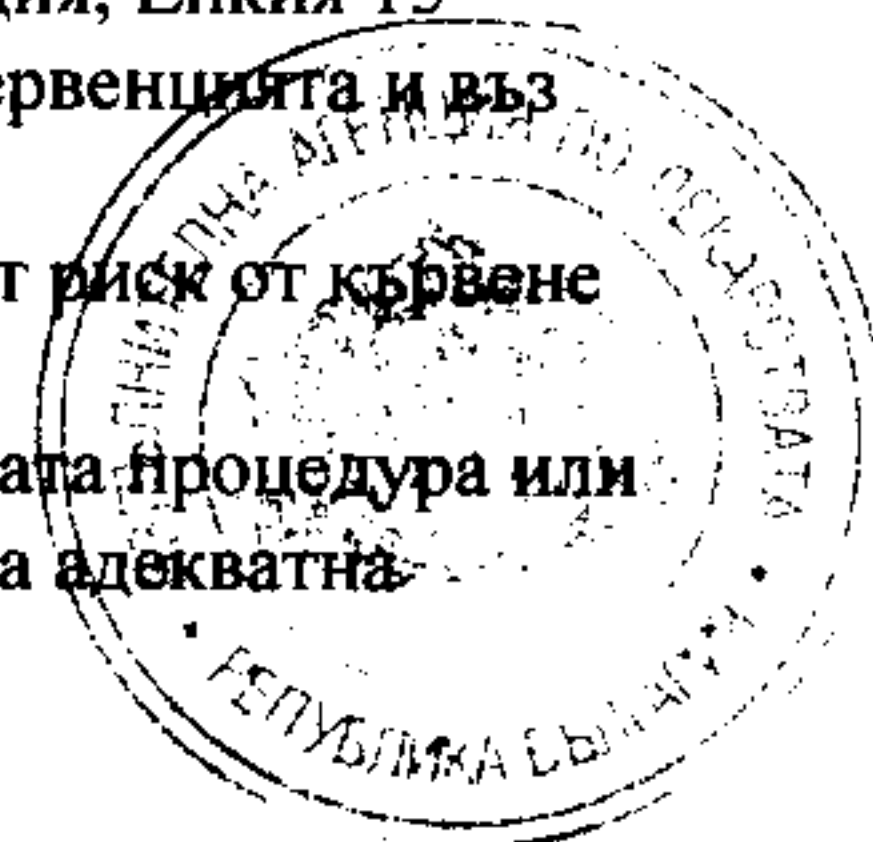
Липсват данни относно подходящото време за поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при деца, докато са на лечение с ривароксабан. В такива случаи, преустановете приложението на ривароксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Енкия 15 mg/Енкия 20 mg трябва да бъде спряна по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар.

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

Приемът на Енкия 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 (вижте точка 5.2).



Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вижте 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 (вижте 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

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

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обхватът на взаимодействията при педиатричната популация не е известен. Долупосочените данни за взаимодействията, получени при възрастни, и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

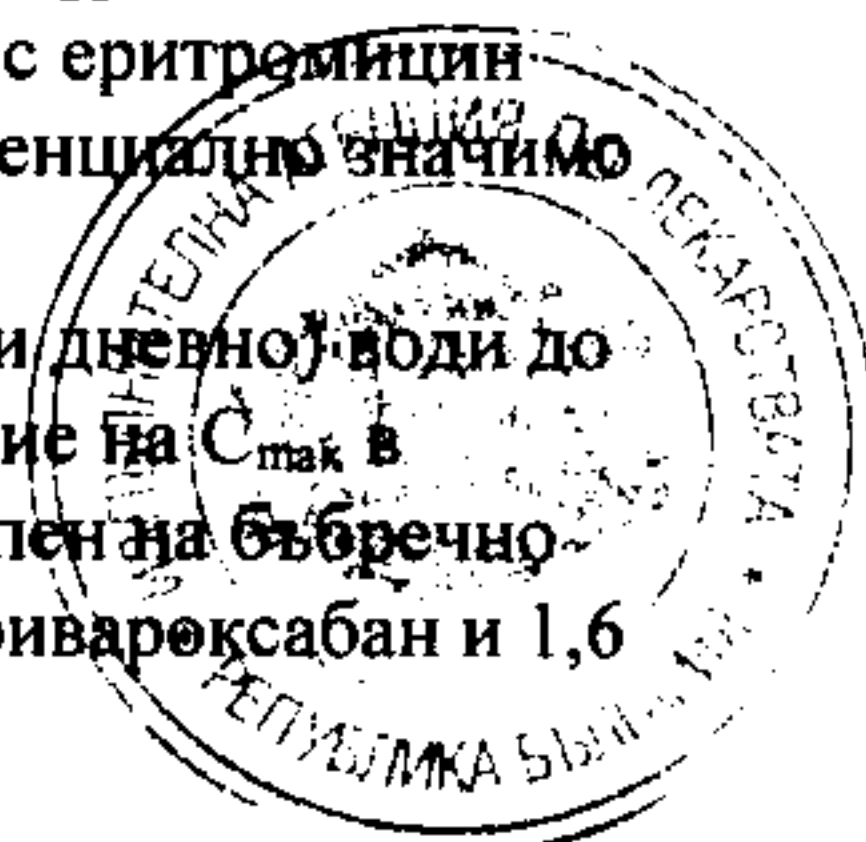
Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg 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 Енкия 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 (вижте 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: вижте точка 4.4).

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

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



пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вижте 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: вижте точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, съвместното 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 (РТ, аРТТ).

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 (вижте 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 Р-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 (вижте 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 съвместна 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

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 (Неопластин) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на аРТТ, 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. РТ, аРТТ, инхибиране на активността на фактор Ха и ендогенен тромбинов потенциал (ЕТП)) 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, фенobarбитал 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 (вижте точка 5.1)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Енкия е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3).

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

Кърмене

Безопасността и ефикасността на ривароксабан при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина ривароксабан е противопоказан в периода на кърмене (вижте 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 (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Резюме на профила на безопасност

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

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

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

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след 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
	3 625**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

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

** От проучването VOYAGER PAD

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



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

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при народени около датата на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациенто-години	2,5 на 100 пациенто-години
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациенто-години	1,4 на 100 пациенто-години
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациенто-години	0,15 на 100 пациенто-години**
	8,38 на 100 пациенто-години [#]	0,47 на 100 пациенто-години*** [#]

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

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

*** Приложен е селективен подход за събиране на нежелани събития

[#] От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

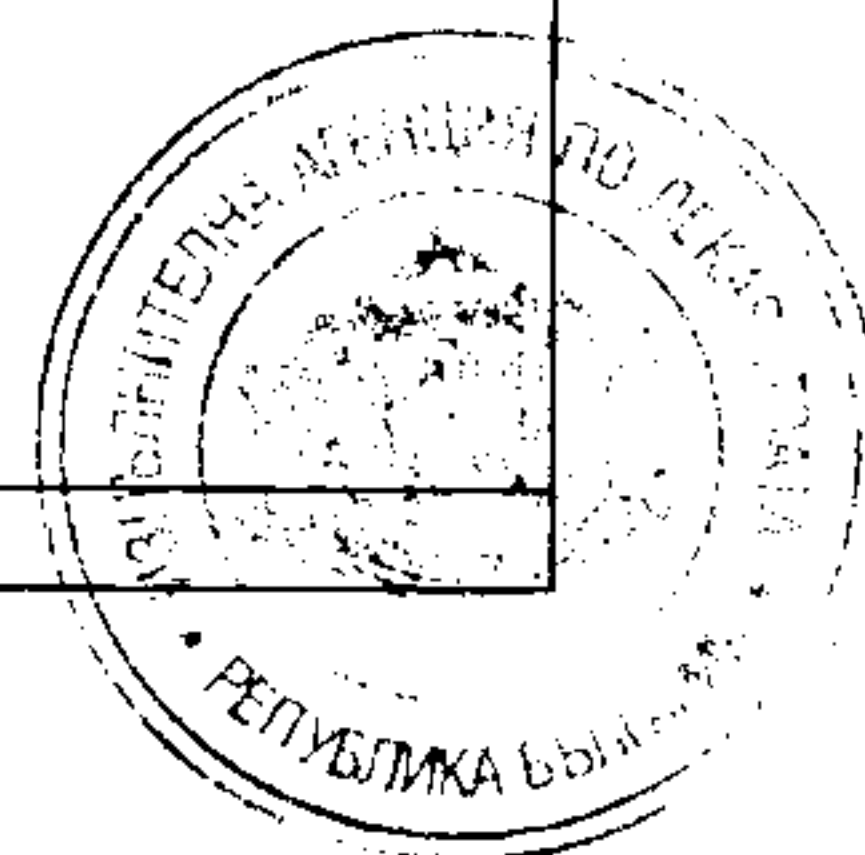
Честотите на нежеланите реакции, свързани с ривароксабан, при възрастни и педиатрични пациенти са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органи класове (по MedDRA) и по честота.

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, съобщени при възрастни пациенти в клинични проучвания фаза III или при постмаркетингова употреба* и в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III при педиатрични пациенти

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) ^A , тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система				
	Алергична реакция,		Анафилактични реакции,	

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток		включително анафилактичен шок	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<i>Нарушения на очите</i>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Тахикардия			
<i>Съдови нарушения</i>				
Хипотония, хематом				
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Кървене от венците, стомашно-чревни я тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^А , диария, повръщане ^А	Сухота в устата			
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^А , повишена GGT ^А	Жълтеница , повишаване на конюгирания билирубин (със или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				



<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>Редки</i>	<i>Много редки</i>	<i>С неизвестна честота</i>
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта)				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия, нефропатия, свързана с антикоагуланти
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
Повишена температура ^A , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток ^A		
<i>Изследвания</i>				
	Повишен LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани ^A		Съдова псевдоаневризма ^C		



^AНаблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

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

^CНаблюдавани 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 фаза III проучвания. След анализ на тези проучвания, честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана лекарствена реакция.

Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Енкия 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. (вижте 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 (вижте 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 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 профилактика на рецидиви на ВТЕ

Оценката на безопасността при деца и юноши е базирана 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. Общо 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, 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%) са съобщавани по-често в сравнение с възрастните. Съвместима с възрастната популация менорагия е наблюдавана при 6,6% (чести) от юношите от женски пол 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При възрастни, има съобщения за редки случаи на предозиране до 1 960 mg. В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за усложнения като кървене или други нежелани реакции (вижте точка „Поведение при кървене“). Има ограничени налични данни при деца. 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 при възрастни, обаче липсват данни при супратерапевтични дози при деца.

Съществува специфичен антагонист (андексанет алфа) за обръщане на фармакодинамичния ефект на ривароксабан при възрастни, но не е установено при деца (вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа).

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

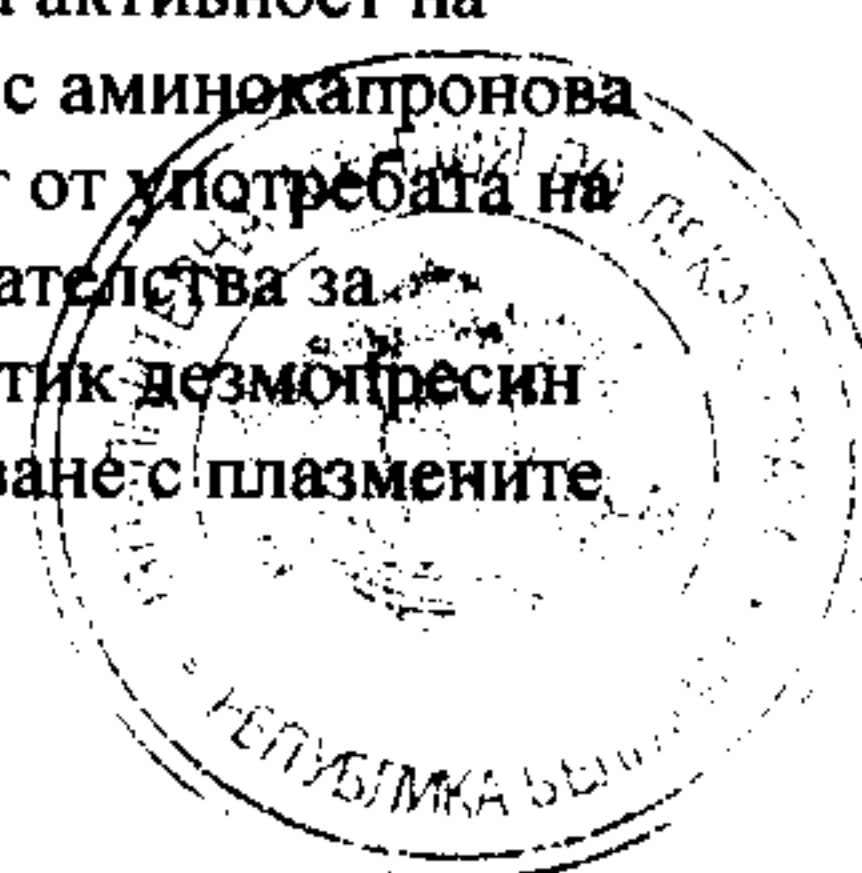
Поведение при кървене

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 при възрастни.

Полуживотът при деца, оценен чрез подходи за моделиране на популационната фармакокинетика (popPK), е по-кратък (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (КПТК), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (АКПТК) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при възрастни и при деца, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случай на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вижте 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 възрастни, получаващи ривароксабан. 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: Антитромбозни средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (prothrombin time, PT) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ($r=0,98$), ако за теста се използва Неопластин. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на 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, персентилите 5/95 за PT (Неопластин) 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) персентилите 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.

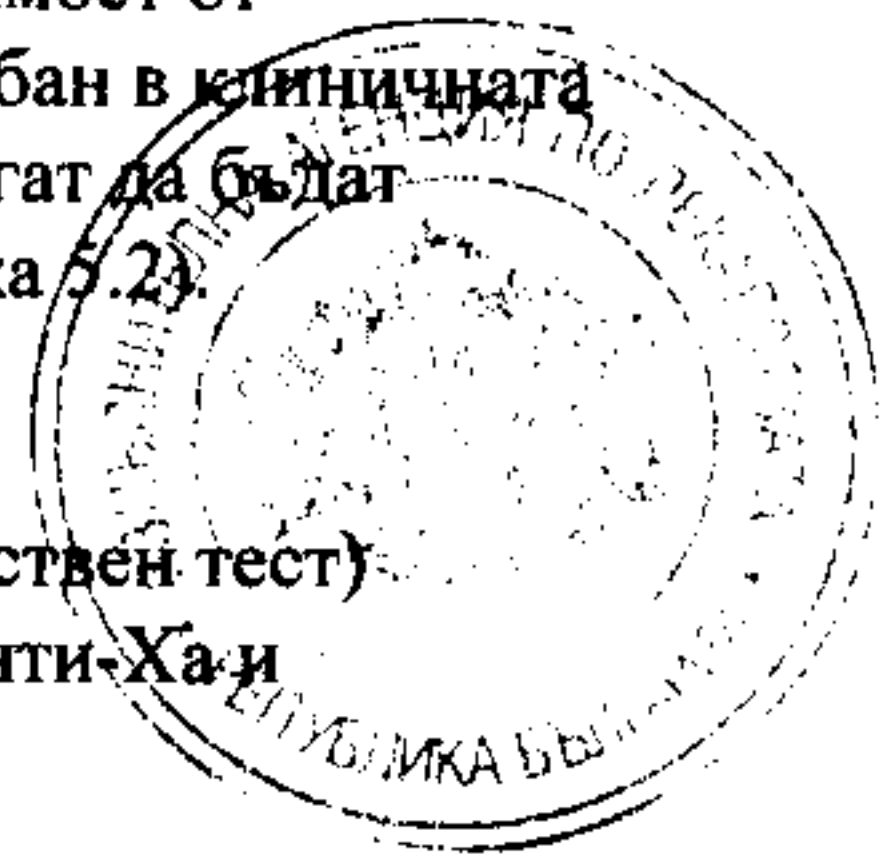
При пациентите с неклапно предсърдно мъждене, получаващи ривароксабан за профилактика на инсулт и системна емболия, персентилите 5/95 за PT (Неопластин) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерена степен на 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) персентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерена степен на 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 (КПТК), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Неопластин с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вижте точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (Activated Partial Thromboplastin Time, 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 (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация

Анализът на PT (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 (вижте 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

Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклатно предсърдно мъждене

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан за профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклатно предсърдно мъждене.

При основното двойносляпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или ривароксабан 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 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 системна емболия 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 ИТТ, 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 ИТТ 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 квартилите с еднакъв размер ($P=0,74$ за взаимодействие). В най-горния квартил 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 (вижте Таблица 5).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	ИТТ анализ на ефикасността при пациенти с неклатно предсърдно мъждене		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин, титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност, тест за превъзходство
Инсулт и системна емболия извън ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117

Проучвана популация	ITT анализ на ефикасността при пациенти с неклатно предсърдно мъждене		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин, титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност, тест за превъзходство
Инсулт, системна емболия извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Инсулт, системна емболия 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
Системна емболия 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 неклатно предсърдно мъждене ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин, титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност
Големи и неголеми клинично значими кръвоизливи	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	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 кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Кръвопредиране на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044

Проучвана популация	Пациенти с неклапно предсърдно мъждене ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин, титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност
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

^{a)} Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

* Номинално значими

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

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 162 000 пациенти от четири 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 83 кръвоизлив, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) за стомашно-чревно кървене, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) за урогенитално кървене и 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) за друго кървене.

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 сърдечно-съдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕКГ) (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системна емболия, несвързана с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечно-съдова 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 YTT-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 АВК-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 антитромбозни 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 АВК плюс ДТАС за 1, 6 или 12 месеца, последвана от коригирана доза АВК, 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 АВК-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 рецидивирани ДВТ и БЕ

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан 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 рецидивирани 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.

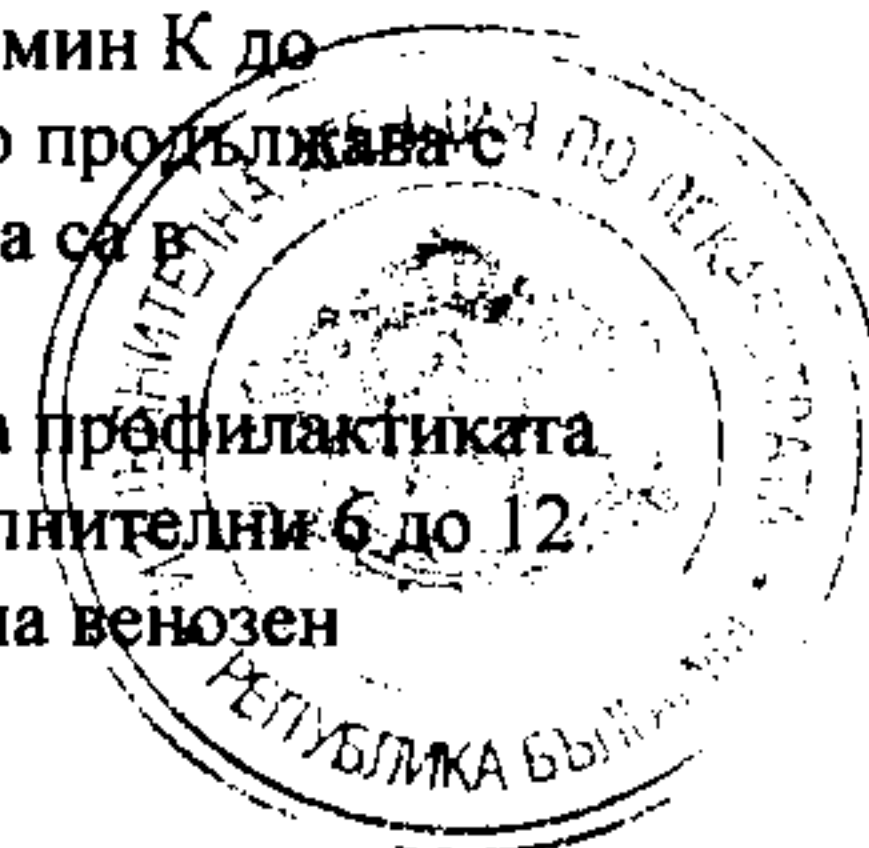
За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивирани 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 Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ($\geq 2,0$). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на рецидивирани 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 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 20 mg веднъж дневно и ривароксабан 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

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

В проучването Einstein DVT (вижте 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 ВТД (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.

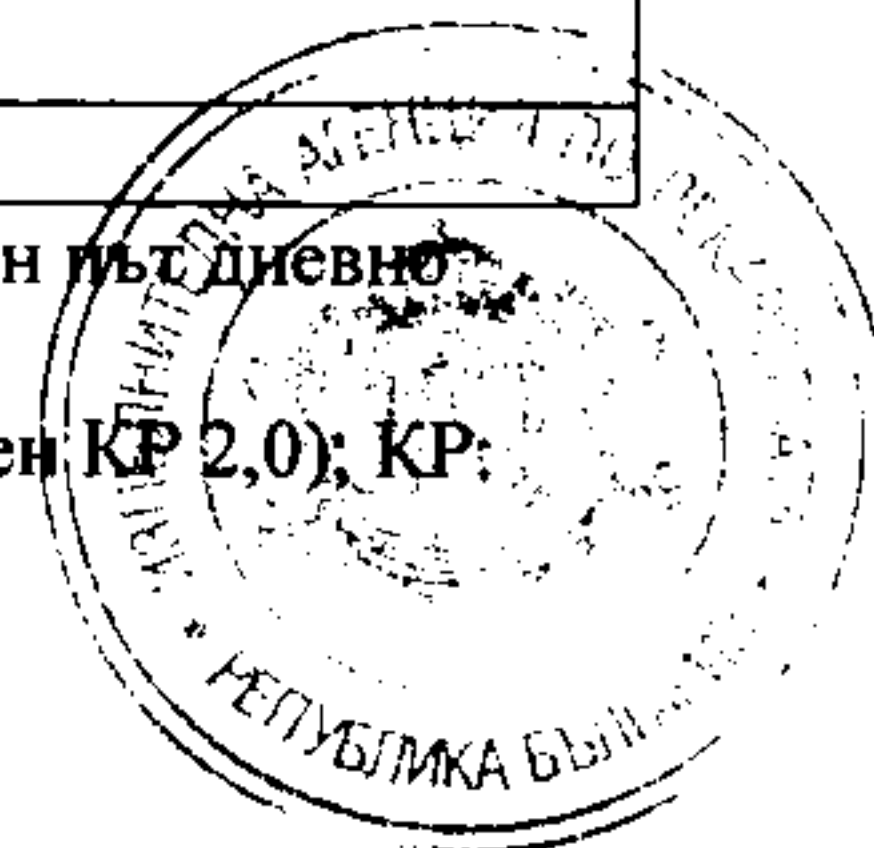
Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT

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

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

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

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



В проучването Einstein PE (вижте 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 ВТД (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 ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

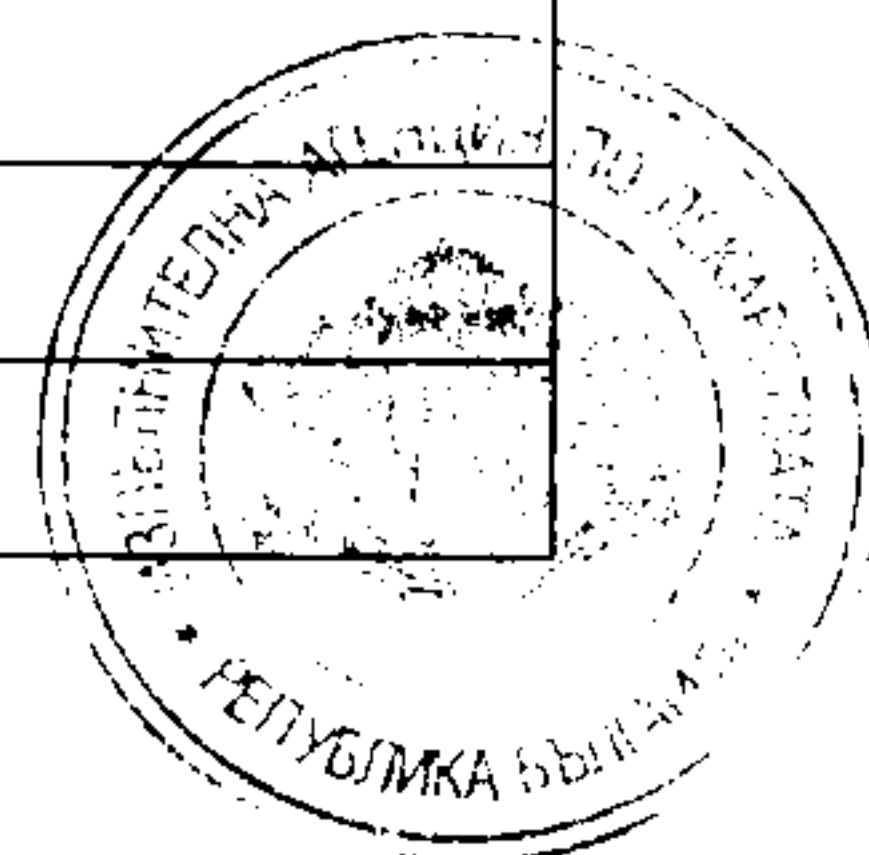
^{b)} Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

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

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вижте 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 ^{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%)



Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза 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
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%)

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

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

* (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 р стойност $p = 0,0244$).

В проучването Einstein Extension (вижте 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.

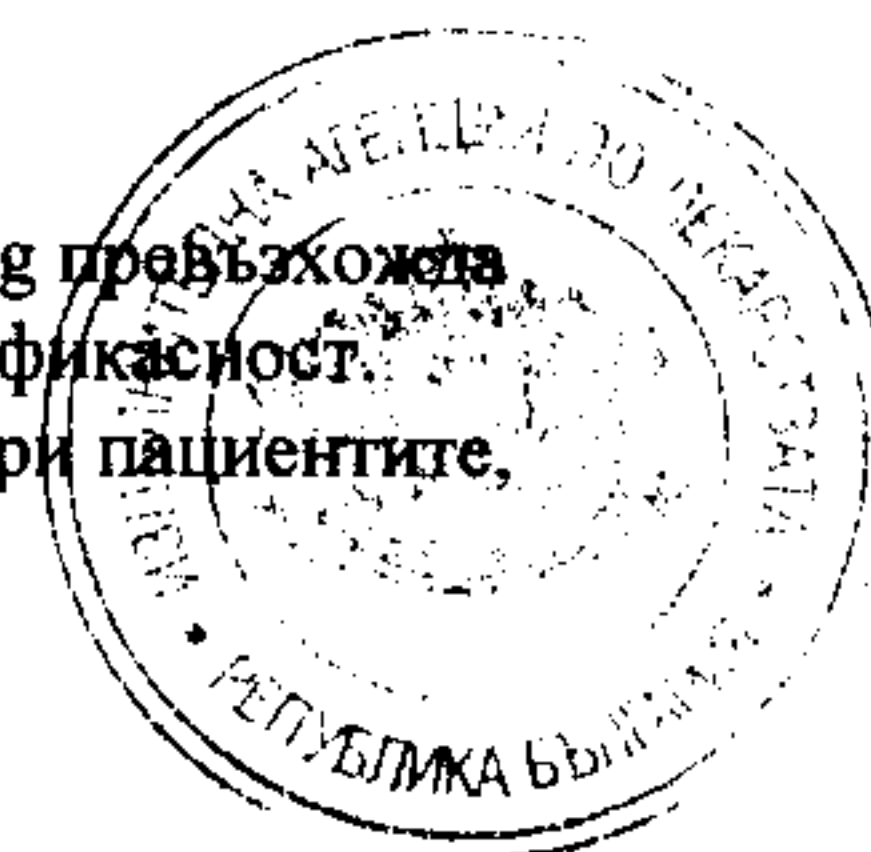
Таблица 9: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{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 (вижте Таблица 10) ривароксабан 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите.



лекувани с ривароксабан 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

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

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] days	353 [190-362] days	350 [186-362] days
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 (0,0%)	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

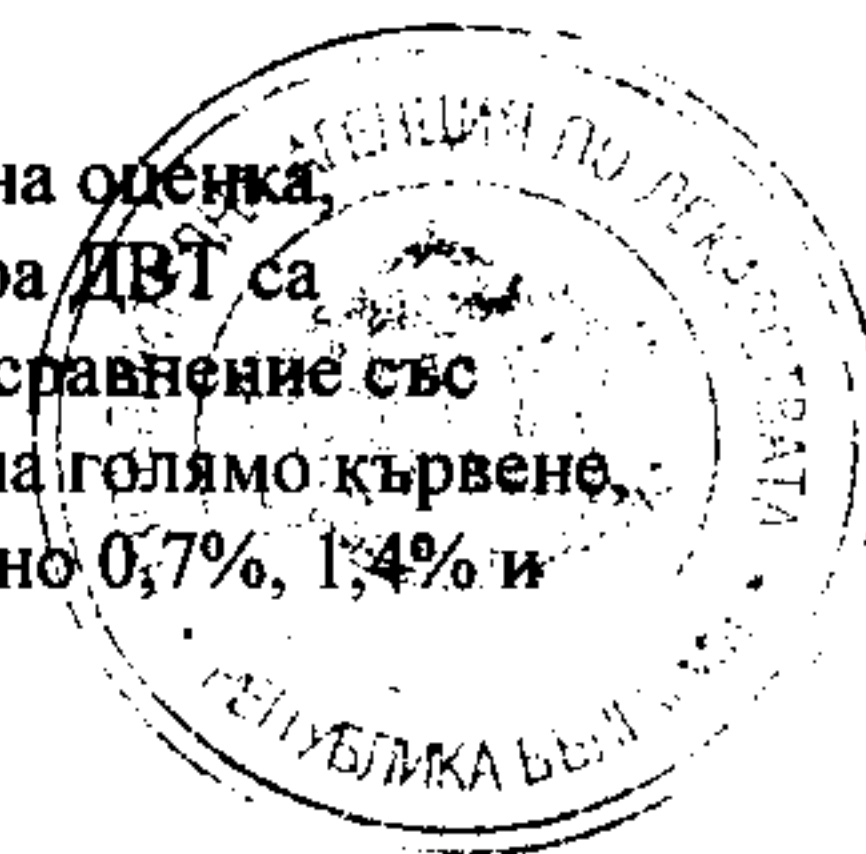
* $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; КР=0,34 (0,20–0,59)

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

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

++ Ривароксабан 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, включваща рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. 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.

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 Обедненото 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 урогенитално 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

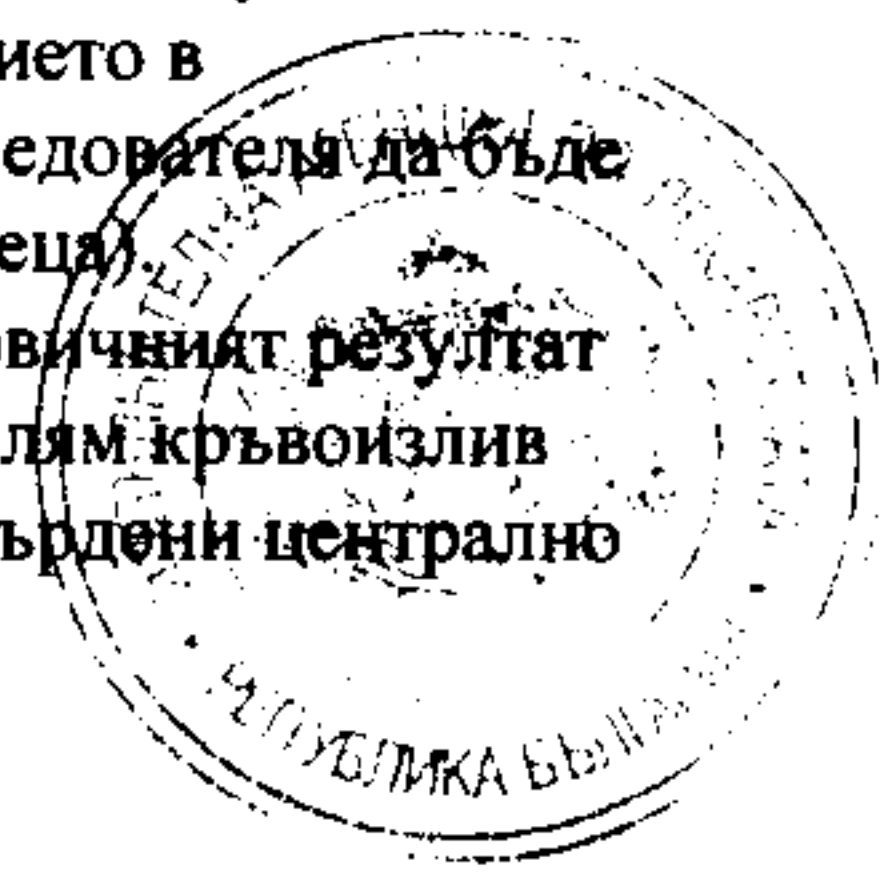
Общо 727 деца с потвърден остър ВТЕ, от които 528 получили ривароксабан, са проучени в 6 отворени, многоцентрови педиатрични проучвания. Дозировката, коригирана според телесното тегло, при пациенти от раждането до възраст под 18 години, е довела до експозиция на ривароксабан, подобна на наблюдаваната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

Проучването EINSTEIN Junior фаза III е рандомизирано, активно контролирано, отворено, многоцентрово клинично проучване при 500 педиатрични пациенти (на възраст от раждането до <18 години) с потвърден остър ВТЕ. Имало е 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, 85/165 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 <6 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).

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

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 с 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 като цяло 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%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

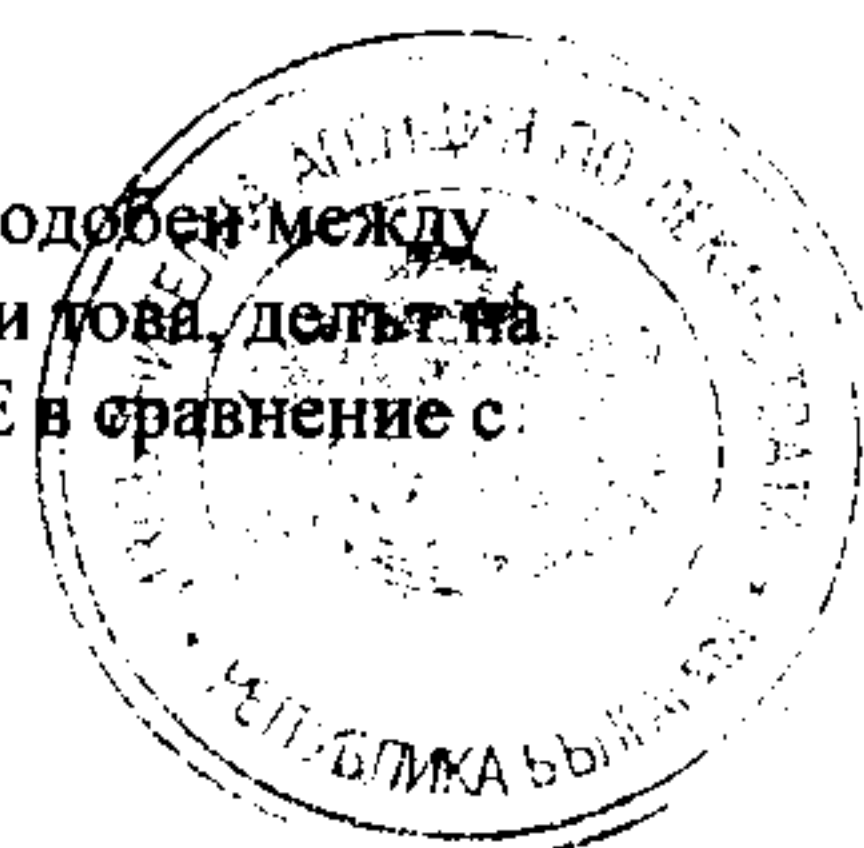
*FAS= пълен набор за анализ (full analysis set), всички деца, които са били рандомизирани

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

Събитие	Ривароксабан N=329*	Компаратор 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, отворено многоцентрово проучване със заслепена оценка на крайните точки, ривароксабан е сравнен с варфарин при пациенти с анамнеза за тромбоза, диагностицирани с антифосфолипиден синдром и с висок риск от тромбоемболични събития (положителни при всичките 3 антифосфолипидни теста: лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I). Проучването е прекратено преждевременно след включването на 120 пациенти поради твърде много събития сред пациентите в групата на ривароксабан. Средното проследяване е 569 дни. 59 пациенти са рандомизирани на ривароксабан 20 mg (15 mg за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) <50 ml/min) и 61 на варфарин (INR 2,0 - 3,0). Тромбоемболични събития се проявяват при 12% от пациентите, рандомизирани на ривароксабан (4 исхемични инсулта и 3 миокардни инфаркта). Не са съобщавани събития при пациенти, рандомизирани на варфарин. Масивно кървене се наблюдава при 4-ма пациенти (7%) от групата на ривароксабан и при 2-ма пациенти (3%) от групата на варфарин.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Следващата информация е базирана на данни, получени при възрастни. 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 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 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (вижте точка 4.2).

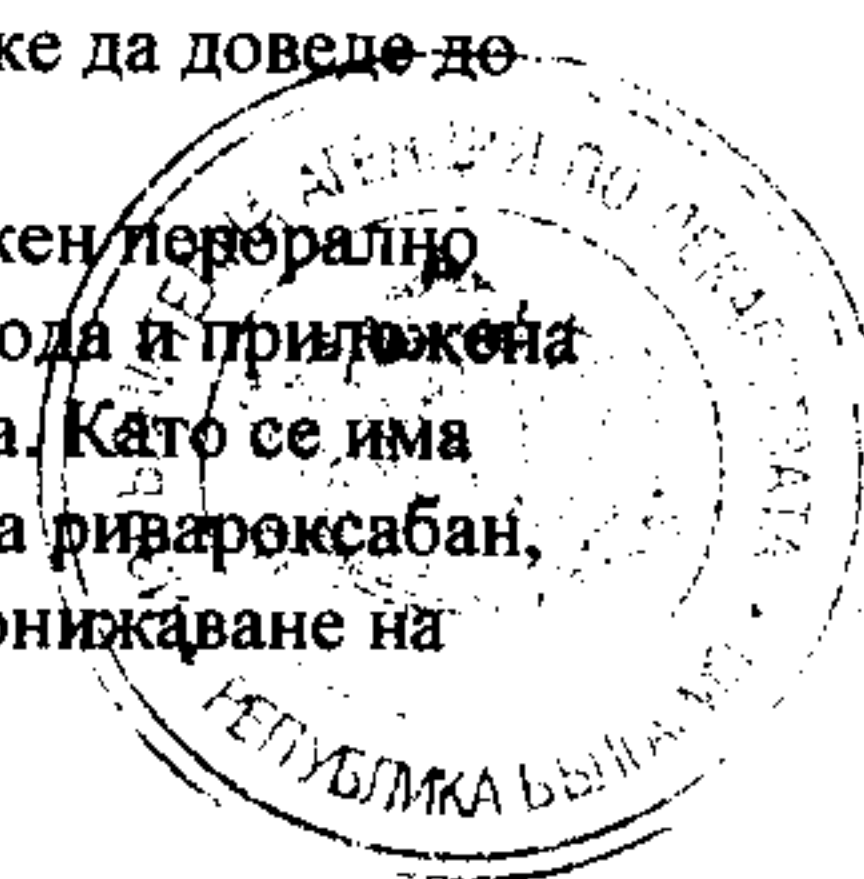
Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна ривароксабан 10 mg, 15 mg и 20 mg таблетки показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност 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 стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

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



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 или 20 mg таблетки трябва да се приема при хранене или с храна (вижте точка 4.2).

Разпределение

Свързването с плазмените протеини при възрастни е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. 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 алометрична функция, със средна стойност 113 l при лица 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 половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

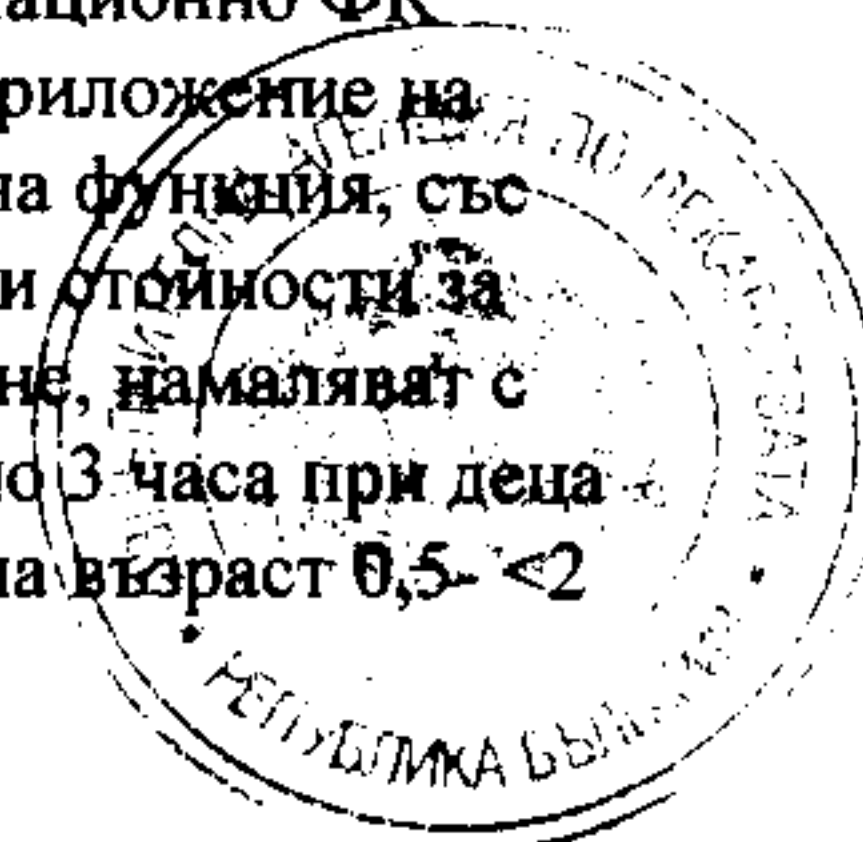
Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-гр (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.

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 алометрична 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.

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

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 клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афроамериканската, 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

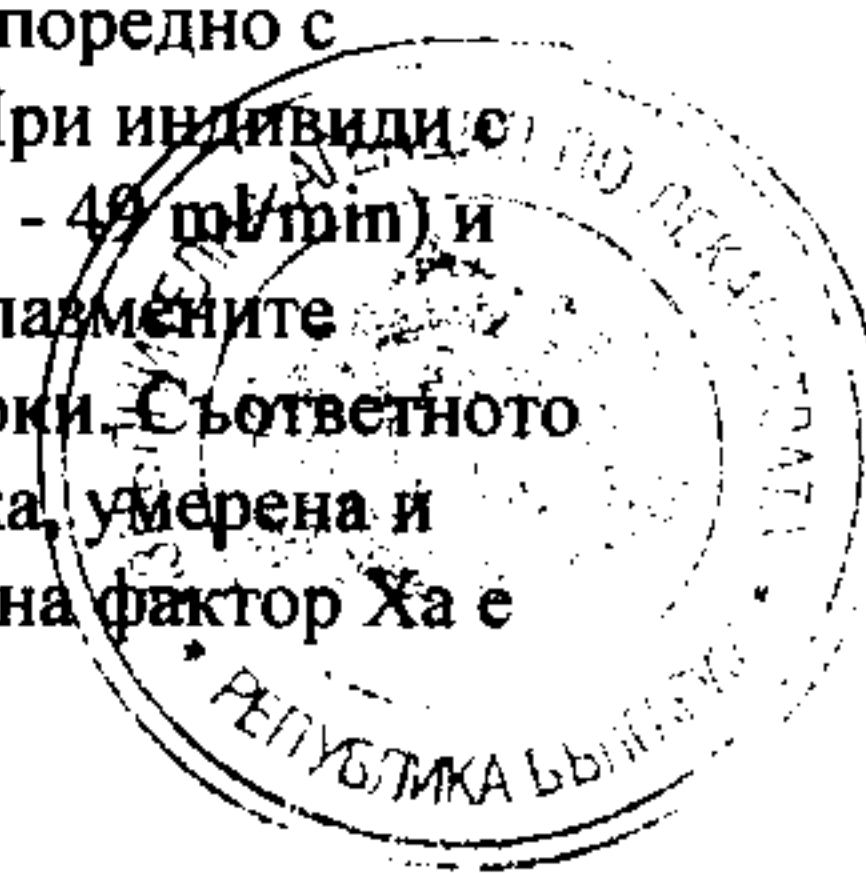
Възрастни пациенти с цироза и лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерена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

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

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



съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; 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 трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вижте 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 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 (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								
<i>o.d.</i>	<i>N</i>	12 - <18 години	<i>N</i>	6 - <12 години				
2,5-4 часа след прилагане	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 часа след прилагане	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<i>b.i.d.</i>	<i>N</i>	6 - <12 години	<i>N</i>	2 - <6 години	<i>N</i>	0,5 - <2 години		
2,5-4 часа след прилагане	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	п.с.		
10-16 часа след прилагане	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (п.с.-п.с.)		
<i>t.i.d.</i>	<i>N</i>	2 - <6 години	<i>N</i>	От раждането - <2 години	<i>N</i>	0,5 - <2 години	<i>N</i>	От раждането - <0,5 години
0,5-3 часа след прилагане	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)

Времеви интервали								
7-8 часа след прилагане	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	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 описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани PT реагенти. При използване на Неопластин PT, PT на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността 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, проучвания за токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий



Хипромелоза 2910
Натриев лаурилсулфат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 2910
Титанов диоксид E171
Макрогол 4000
Талк
Железен оксид, червен E172
Железен оксид, жълт E172 (за таблетките от 15 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода или в ябълково пюре 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

Прозрачни PVC/PVDC-алуминиеви блистери в картонени кутии по 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 или 100 филмирани 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 таблетките

Енкия таблетки могат да се разтрошат и да се суспендират в 50 ml вода и да се приложат чрез назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене, след потвърждение, че сондата е разположена в стомаха. След това сондата трябва да се промие с вода (50 ml). Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва приложение на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и в следствие на това до намалена експозиция на активното вещество. След приложение на разтрошена таблетка ривароксабан 15 mg или 20 mg, приемът трябва веднага да бъде последван от ентерално хранене.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Енкия 15 mg филмирани таблетки

Рег. №: 20230123

Енкия 20 mg филмирани таблетки

Рег. №: 20230124

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

Дата на първо разрешаване: 13 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

