**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Руфиксало 10 mg фимлирани таблетки

Rufixalo 10 mg film-coated tablets

1. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощнo веществo с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 29 mg лактоза, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точкa 6.1.

1. **ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка).

Светло червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с приблизителен диаметър от 8,6 mm ± 0,2 mm, с вдлъбнато релефно означение “10” от едната страна и гладки от другата.

1. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**
	1. **Терапевтични показания**

Профилактика на венозeн тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става.

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

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

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

Препоръчителната доза е 10 mg ривароксабан, приети перорално един път дневно. Първоначалната доза трябва да бъде приета 6 до 10 часа след операцията, при условие че хемостазата е установена.

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

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

• За пациенти, подложени на голяма операция на коляното, се препоръчва продължителност на лечението 2 седмици.

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Период от време** | **Схема на прилагане** | **Обща дневна доза** |
| Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ | Ден 1-21 | 15 mg два пъти дневно | 30 mg |
| От ден 22 нататък | 20 mg веднъж дневно | 20 mg |
| Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ | След завършване на най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ | 10 mg веднъж дневно или20 mg веднъж дневно | 10 mgили 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 Руфиксало, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Руфиксало за един ден. В подобен случай може да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

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

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

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Руфиксало, когато INR е ≤ 2,5.

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

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

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

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

*Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Руфиксало*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Руфиксало 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. интравенозeн нефракциониран хепарин).

*Преминаване от лечение с Руфиксало към парентерални антикоагуланти*

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

Специални популации

*Бъбречно увреждане*

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

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

- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

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

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

*Чернодробно увреждане*

Руфиксало 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 С (вж. точки 4.3 и 5.2).

*Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

*Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

*Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

*Педиатрична популация*

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

Начин на приложение

Руфиксало е за перорално приложение.

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

*Разтрошаване на таблетките*

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

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

**4.3 Противопоказания**

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

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако 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 (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

Риск от хеморагия

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

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан като добавка към терапия с един или два антиагрегантни средства. 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. По тази причина употребата на Руфиксало в комбинация с двойна терапия с антиагрегантни средства при пациенти с установен повишен риск за кървене, трябва да се прецени на фона на ползите по отношение на профилактиката на атеротромботични събития. В допълнение тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

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

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

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min), получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан, Руфиксало следва да се прилага внимателно (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Руфиксало 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 (вж. точка 4.5).

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

Други рискови фактори за кървене

Както и с други антиагрегантни 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 гастроезофагиална рефлуксна болест)
* съдова ретинопатия
* бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

Пациенти с раково заболяване

Пациентите със злокачествено заболяване може едновременно да са изложени и на по-висок риск от кървене и тромбоза. Индивидуалната полза от антитромботичното лечение трябва да се прецени спрямо риска от кървене при пациенти с активно раково заболяване в зависимост от локацията на тумора, антинеопластичната терапия и стадия на заболяването. Туморите, разположени в стомашно-чревния или пикочно-половия тракт, са свързани с повишен риск от кървене по време на терапията с ривароксабан.

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

Пациенти с клапни протези

Ривароксабан не трябва да се използва за тромбопрофилактика при пациенти, които наскоро са преминали транскатетърна смяна на аортната клапа (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 Руфиксало осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Руфиксало не се препоръчва при тези пациенти.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Хирургично лечение на фрактури на бедрената кост

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

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

Руфиксало 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 (спинала/епидурална анестезиа) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антиагрегантни 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 тромбопрофилактика.

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 антикоагулантния ефект на ривароксабан се оценява като нисък (вж. точка 5.2).

Най-малко 18 часа трябва да изминат след последното приложение на ривароксабан преди да се отстрани епидуралния катетър. След отстраняването на катетъра, най-малко 6 часа трябва да изминат преди да се приложи следващата доза ривароксабан.

В случай на травматично пунктиране приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

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

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Руфиксало 10 mg трябва да бъде спрян 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 Руфиксало трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

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

Дерматологични реакции

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

Информация за помощните вещества

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

Руфиксало 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**

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

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

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и Cmax 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 Cmax 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 Cmax в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

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

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

Антикоагуланти

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

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

UНСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Варфарин

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 aPTT, инхибирането на активността на фактор Xa 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 Xa, PiCT и Heptest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Xa и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при Ctrough 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

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

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Не са наблюдавани клинично релевантни взаимодействия с храни (вж. точка 4.2).

Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

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

Общо 69 608 възрастни пациенти в деветнадесет проучвания фаза III и 412 педиатрични пациенти в две проучвания фаза II и едно проучване фаза III са с експозиция на ривароксабан.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показание** | **Брой пациенти\*** | **Обща дневан доза** | **Максимална продължител-ност 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 mgДен 22 и след това: 20 mgСлед 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 ОКС | 10,225 | 5 mg или 10 mg съответно,приложени едновременно или заедно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин  | 31 месеца |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ | 18,244 | 5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно | 47 месеца |
| 3,256\*\* | 5 mg, приложени едновременно с АСК | 42 месеца |

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

\*\* От проучването VOYAGER PAD

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показание** | **Всякакъв тип кървене** | **Aнемия** |
| Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става | 6,8% от пациентите | 5,9% от пациентите |
| Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти | 12,6% от пациентите | 2,1% от пациентите |
| Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви | 23% от пациентите | 1,6% от пациентите |
| Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени 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 пациентогодини | 2,5 на 100 пациентогодини |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС | 22 на 100 пациентогодини | 1,4 на 100 пациентогодини |
| Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ | 6,7 на 100 пациентогодини | 0,15 на 100 пациентогодини \*\* |
| 8,38 на 100 пациентогодини # | 0,74 на 100 пациентогодини \*\*\* # |

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

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

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

#  От проучването VOYAGER PAD

UСписък 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-органни класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести (≥ 1/10)

чести (≥ 1/100 до < 1/10)

нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)

редки (≥ 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 ІІІ или при постмаркетингова употреба\* и в две проучвания фаза II и едно проучване 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)PA, тромбоцитопения  |  |  |  |
| **Нарушения на имунната система** |
|  | Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток  |  | Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок  |  |
| **Нарушения на нервната система** |
| Замаяност, главоболие  | Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп |  |  |  |
| **Нарушения на очите** |
| Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив) |  |  |  |  |
| **Сърдечни нарушения** |
|  | Тахикардия |  |  |  |
| **Съдови нарушения** |
| Хипотония, хематом |  |  |  |  |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** |
| Епистаксис, хемоптизис |  |  |  |  |
| **Стомашно-чревни нарушения** |
| Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запекPAP, диария, повръщанеPA  | Сухота в устата  |  |  |  |
| **Хепатобилиарни нарушения** |
| Повишаване на трансаминазите | Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта A,повишена GGTA | Жълтеница, повишени стойности на конюгирания билирубин (със или без едновременно повишаване на ALT),холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане) |  |  |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |
| Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи | Уртикария |  | Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром |  |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** |
| Болка в крайницитеA | Хемартроза | Кръвоизлив в мускул |  | Компартмент синдром в резултат на кървене |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** |
| Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагияBP), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) |  |  |  | Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** |
| Повишена температураA, периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения) | Неразположение (вкл. прилошаване) | Локализиран отокA |  |  |
| **Изследвания** |
|  | Повишен LDHA, повишена липазаA, повишена амилазаA |  |  |  |
| **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции** |
| Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от раниA |  | Съдова псевдоаневризмаC |  |  |

1. наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става
2. наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години
3. наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

\*  Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития в избрани проучвания фаза III. Честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана лекарствена реакция след анализ на тези проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Руфиксало 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 летален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тeл.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

**4.9 Предозиране**

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 1 960 mg. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за усложнения, свързани с кървене, или други нежелани реакции (вж. точка „Поведение при кървене“). Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Съществува специфичен антагонист (андексанет алфа) за обръщане на фармакодинамичния ефект на ривароксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа).

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

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2).

Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфичнo неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Xa (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на специфично прокоагулантно неутрализиращо средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (КПК), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (АКПК) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката 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 случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

1. **ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**
	1. **Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромбозни средства, директни инхибитори на фактор Ха,

ATC код: B01AF01

Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Xa с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Xa 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 Xa. Протромбиновото време (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, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за PT (Неопластин) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) са в границите от 13 до 25 секунди (изходните стойности преди хирургическа интервенция са 12 до 15 секунди).

В клинико-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 (КПК), 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 (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационите параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика.

Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **RECORD 1** | **RECORD 2** | **RECORD 3** |
| **Обхваната популация** | **4 541 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става** | **2 509 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става** | **2 531 пациенти, подложени на тотална пластика на колянната става** |
| Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията | Риварокса-бан10 mg един път дневно35 ± 4 дни | Еноксапарин40 mg един път дневно35 ± 4 дни | p | Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни s | Еноксапа-рин40 mg един път дневно12 ± 2 дни | p | Ривароксабан10 mg един път дневно12 ± 2 дни | Еноксапа-рин40 mg един път дневно12 ± 2 дни | p |
| Общо ВTE | 18 (1,1%) | 58 (3,7%) | <0,001 | 17 (2,0%) | 81 (9,3%) | <0,001 | 79 (9,6%) | 166 (18,9%) | < 0,001 |
| Големи ВТЕ | 4 (0,2%) | 33 (2,0%) | < 0,001 | 6 (0,6%) | 49 (5,1%) | < 0.001 | 9 (1,0%) | 24 (2,6%) | 0,01 |
| Симптомати-чни ВТЕ | 6 (0,4%) | 11 (0,7%) |  | 3 (0,4%) | 15 (1,7%) |  | 8 (1,0%) | 24 (2,7%) |  |
| Масивно кървене | 6 (0,3%) | 2 (0,1%) |  | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) |  | 7 (0,6%) | 6 (0,5%) |  |

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

В допълнение към програмата RECORD фаза III е проведено постмаркетингово, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XAMOS) сред 17 413 пациенти, претърпели голяма ортопедична операция на тазобедрената става или коляното, за да се сравни ривароксабан с други фармакологични антитромботици (стандартно лечение) при реални условия. Симптоматично ВТЕ се наблюдава при 57 (0,6%) в групата пациенти, лекувани с ривароксабан (n = 8,778) и при 88 (1,0%) в групата пациенти на стандартно лечение (n= 8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91) ; популация за безопасност). Масивни кръвоизливи са наблюдавани при 35 (0,4%) и 29 (0,3%) при пациенти в групите на ривароксабан и на стандартно лечение (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Следователно, резултатите са в съответствие с резултатите от основните рандомизирани проучвания.

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

Клиничната програма с 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, Einsten PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einsten PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

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

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

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

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

И при двете проучвания Einstein DVT и Einsten PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници (≥ 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 профилактика на

рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се 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 съчетание 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 летален БЕ и нелетални 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 смесицата от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 5) 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)); Коефициент на Риск (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс кръвоизливи) се съобщава с HR 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална p стойност p = 0,027) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при тертилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ (p = 0,932 за взаимодействие). В най-горния тертил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (HR) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

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

**Таблица 5: Резултати за ефикасност от фаза III Einstein DVT**

|  |  |
| --- | --- |
| **Проучвана популация** | **3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза** |
| **Доза и продължителност на лечението** | **РивароксабанPa)** **3, 6 или 12 месеца** **N=1 731**  | **Еноксапарин/АВКb)** **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%)  |
| Летален 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%)  |

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

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 6) е демонстрирано, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност (p=0,0026 (тест за не по-малка ефикасност); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с HR от 0,849 ((95% ДИ: 0,633 - 1,139), номинална р стойност р = 0,275). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ (p = 0,082 за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (HR) 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 HR 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

**Таблица 6: Резултати за безопасност от фаза III Einstein PE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Проучвана популация** | **4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ** |
| **Доза и продължителност на лечението** | **РивароксабанPa)** **3, 6 или 12 месеца** **N=** **2 419** | **Еноксапарин/АВКb)** **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%) |
| Летален 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%)  |

1. Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно
2. Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

 \* р <0,0026 ( не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Проучвана популация** | **8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ** |  |
| **Доза и продължителност на лечението** | **Ривароксабан a)****3, 6 или 12месеца****N=4,150** | **Еноксапарин/АВК b)****3, 6 или 12 месеца****N=4,131** |  |
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ\* | 86(2,1%) | 95(2,3%) |
| Симптоматичен рецидивиращ БЕ | 43(1,0%) | 38(0,9%) |
| Симптоматична рецидивираща ДВТ | 32(0,8%) | 45(1,1%) |
| Симптоматични БЕ и ДВТ | 1(<0,1%) | 2(<0,1%) |
| Летален 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

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Проучвана популация** | **1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм** |  |
| **Доза и продължителност на лечението** | **Ривароксабанa)****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%) |
| Летален 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), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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] дни | 353 [190-362] дни | 350 [186-362] дни |
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ | 17(1,5%)\* | 13(1,2%)\*\* | 50(4,4%) |
| Симптоматичен рецидивиращ БЕ | 6(0,5%) | 6(0,5%) | 19(1,7%) |
| Симптоматична рецидивираща ДВТ | 9(0,8%) | 8(0,7%) | 30(2,7%) |
| Летален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ | 2(0,2%) | 0 | 2(0,2%) |
| Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или 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; HR=0,34 (0,20–0,59)

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

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

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

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

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

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

В спонсорирано от изследователя, рандомизирано, отворено многоцентрово проучване със заслепена оценка на крайните точки, ривароксабан е сравнен с варфарин при пациенти с анамнеза за тромбоза, диагностицирани с антифосфолипиден синдром и с висок риск от тромбоемболични събития (положителни при всичките 3 антифосфолипидни теста: лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I). 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 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

**5.2** **Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

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

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или CRmaxR при дозите 2,5 mg и 10 mg. Ривароксабан таблетки от 2,5 mg и 10 mg могат да се приемат с или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Това е по-силно изявено на гладно, от колкото след прием на храна. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%, освен в деня на оперативната интервенция и на следващия ден, когато вариабилността на експозицията е висока (70%).

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и CRmaxR 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 намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и CRmaxR) 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.

Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

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

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

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

Специални популации

*Пол*

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

*Пациенти в старческа възраст*

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

*Различни категории в зависимост от теглото*

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

*Междуетнически различия*

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

*Чернодробно увреждане*

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 B по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци. AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Xa при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; PT 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 PT.

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

*Бъбречно увреждане*

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с 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 Xa е съответно 1,5; 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено − съответно 1,3; 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни 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 (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за профилактика на ВТЕ 10 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 101 (7 - 273) и 14 (4 - 51) mcg/l.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Xa, 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 Xa най-добре се описва с ERmaxR 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. При пациенти изходните фактор Xa и PT са повлияни от операцията, което води до разлика в наклона на кривата концентрация-PT между деня след операцията и равновесната.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при показанията ОКС и КАБ/ПАБ при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, 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.

1. **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

Натриев лаурилсулфат

Лактоза

Полоксамер 188

Целулоза, мкрокристална (E460)

Кроскарамелоза натрий

Магнезиев стеарат (E470b)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Железен оксид, червен (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3** **Срок на годност**

3 години

**6.4** **Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминиеви PVC/PE/PVdC блистери в картонени опаковки от 10 или 30 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 съответвие с местните изисквания.

Разтрошаване на таблетките

Таблетките ривароксабан 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. 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 вследствие на това до намалена експозиция на активното вещество. Не се изисква ентерално хранене веднага след приложение на таблетките от 10 mg.

1. **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alkaloid-INT d.o.o,

Šlandrova ulica 4,

1231 Ljubljana – Črnuče

Словения

телефон: + 386 1 300 42 90

факс: + 386 1 300 42 91

имейл: info@alkaloid.si

1. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег.№ 20230021

1. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 01.02.2023

Дата на последно подновяване:

1. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2022