

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/Genepharma 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 23,9 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία κίτρινου χρώματος, με χαραγμένο το στοιχείο “RVX” στη μία όψη και κενό στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rivaroxaban/Genepharma, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Το Rivaroxaban/Genepharma, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

- **ΟΣΣ**

Οι ασθενείς που παίρνουν Rivaroxaban/Genepharma 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να παίρνουν μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ ή μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ επιπρόσθετα είτε μιας ημερήσιας δόσης 75 mg κλοπιδογρέλης είτε

μιας τυπικής ημερήσιας δόσης τικλοπιδίνης.

Η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται συχνά στον ασθενή σταθμίζοντας τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Επέκταση της θεραπείας μετά το πέρας των 12 μηνών θα πρέπει να γίνεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή, αφού υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για αγωγή έως τους 24 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με Rivaroxaban/Genepharma πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά το χρόνο που θα πρέπει κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

- *ΣΝ /ΠΑΝ*

Οι ασθενείς που παίρνουν Rivaroxaban/Genepharma 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να παίρνουν μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ.

Σε ασθενείς μετά από επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίζει μέχρι να επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση τακτικές αξιολογήσεις και πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας.

- *ΟΣΣ, ΣΝ /ΠΑΝ*

Συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό συμβάν ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση του Rivaroxaban/Genepharma 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του συμβάντος ή της επέμβασης και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχουν μελετηθεί σε ασθενείς

- με πρόσφατο ΟΣΣ σε συνδυασμό με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη (βλ. παράγραφο 4.1), και
- μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ σε συνδυασμό με ΑΣΟ και, εάν εφαρμόζεται, βραχυχρόνια χρήση κλοπιδογρέλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1)

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση, όπως συνιστάται κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Rivaroxaban/Genepharma

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Rivaroxaban/Genepharma, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio-INR) μπορεί να είναι

ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Rivaroxaban/Genepharma. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/Genepharma και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genepharma σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/Genepharma σε ABK. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/Genepharma μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR. Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Rivaroxaban/Genepharma σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/Genepharma και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genepharma. Όταν το Rivaroxaban/Genepharma διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/Genepharma

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Rivaroxaban/Genepharma 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genepharma σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genepharma.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Rivaroxaban/Genepharma πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/Genepharma αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Rivaroxaban/Generpharm είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/Generpharm μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολύτιμο μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από το στόμα.

Το θρυμματισμένο δισκίο Rivaroxaban/Generpharm μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη θεραπεία του ΟΣΣ με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία της ΣΝ/ΠΑΝ με ΑΣΟ σε ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή οποιοδήποτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός ενός μηνός (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με τις αντιαιμοπεταλιακές ουσίες ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη.

Σε ασθενείς με ΣΝ / ΠΑΝ με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί με ΑΣΟ.

Σε ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με τον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν βραχυχρόνια κλοπιδογρέλη. Εάν απαιτείται, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη πρέπει να είναι βραχυχρόνια· η μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλες αντιαιμοπεταλιακές ουσίες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/Generpharm θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivaroxaban/Generpharm θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη επιπρόσθετα μιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενός ή δύο παραγόντων. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/Generpharm σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει

να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Rivaroxaban/Genepharml πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) στους οποίους συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα το Rivaroxaban/Genepharml θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Rivaroxaban/Genepharml δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rivaroxaban/Genepharml και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας.

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ΟΣΣ και σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ:

- ηλικίας ≥ 75 ετών εάν συγχωρηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εξατομικευμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχωρηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
- Ασθενείς με ΣΝ και σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Δεδομένα κλινικής μελέτης δείχνουν ότι τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν λιγότερο από τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/GenepharM δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή/και ΤΙΑ

Ασθενείς με ΟΣΣ

Το Rivaroxaban/GenepharM 2,5 mg αντενδείκνυται για τη θεραπεία του ΟΣΣ σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ (βλ. παράγραφο 4.3). Έχουν μελετηθεί λίγοι ασθενείς με ΟΣΣ με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, αλλά τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας που είναι διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν ωφελούνται από τη θεραπεία.

Ασθενείς με ΣΝ ή ΠΑΝ

Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο, ή ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός του προηγούμενου μηνός δεν μελετήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ δεν μελετήθηκαν. Η θεραπεία με Rivaroxaban/Genephar^m 2,5 mg θα πρέπει να αποφεύγεται σε εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση.

Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις στη χρήση δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg μαζί με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Οι αναστολές συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις συνταγογραφικές πληροφορίες του παρασκευαστή.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Rivaroxaban/Genephar^m 2,5mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, οι αναστολές της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακοπούν όπως υποδεικνύεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Το Rivaroxaban/Genephar^m πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται

από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/Generpharm περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/Generpharm δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό.

Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το

CYP 3A4 και την P-grp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχωρήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχωρήγησης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν

χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C_{trough} της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιοσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4.

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ριβαροξαμπάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς βασικές μελέτες φάσης III (βλ. Πίνακα 1). Συνολικά, 69.608 ενήλικες ασθενείς σε δεκαεννέα μελέτες φάσης III και 488 παιδιατρικοί ασθενείς σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη.

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια

			ίας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	10.225	5 mg ή 10 mg συγχρησιμοποιούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχρησιμοποιούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχρησιμοποιούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

* Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης

** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8%).

Πίνακας 2. Ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων* και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών

Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.

** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων.

*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων)Α θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				

	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές

Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
--	------------	--	--	--

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος ^A , αύξηση της GGT ^A	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
---------------------------	--	--	--	--

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson / Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
--	---------	--	--	--

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Άλγος στα άκρα ^A	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
-----------------------------	------------	------------------	--	--

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
--------	------------	---------	--------------	------------

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας και μηνορραγίας ^β), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^Α , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης της κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^Α		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^Α , αυξημένη λιπάση ^Α , αυξημένη αμυλάση ^Α			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας έκκριση από τραύμα ^Α		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα

ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Rivaroxaban/Genepharm μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 'Αντιμετώπιση της αιμορραγίας'). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κοιλιακής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ABK). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης-αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνη ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους- κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kittrlinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειική πρωταμίνη και η βιταμίνη Κ δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηρότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα ($n = 22$), αξιολογήθηκαν οι δράσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χα δραστηρότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΟΣΣ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST [STEMI], έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST [NSTEMI] ή ασταθής στηθάγχη [UA]). Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ATLAS ΟΣΣ 2 TIMI 51, 15.526 ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία με τρόπο 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες θεραπείας: : ριβαροξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, 5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο δύο φορές ημερησίως που συγχωρήθηκε μόνο με ΑΣΟ ή με ΑΣΟ μαζί με μια θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη). Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ηλικίας κάτω των 55 ετών έπρεπε να έχουν είτε σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό MI. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν 13 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν μέχρι σχεδόν 3 χρόνια. 93,2% των ασθενών έλαβαν ΑΣΟ ταυτόχρονα με θεραπεία με θειενοπυριδίνη και 6,8% ΑΣΟ μόνο. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντιαμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων, 98,8% έλαβαν κλοπιδογρέλη, 0,9% έλαβαν τικλοπιδίνη και 0,3% έλαβαν πρασουγρέλη. Οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη δόση της ριβαροξαμπάνης τουλάχιστον 24 ώρες και έως και 7 ημέρες (μέση τιμή 4,7 ημέρες) μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης και όταν θα έπρεπε κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

Και οι δύο αγωγές ριβαροξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και των 5 mg

δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικές στην περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των CV επεισοδίων σε ένα υπόβαθρο τυπικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η αγωγή των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τη θνησιμότητα, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλότερη δόση είχε χαμηλότερους κινδύνους αιμορραγίας, συνεπώς συνιστάται ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συγχρηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του CV θανάτου, ΜΙ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το όφελος προέκυψε κυρίως από μια μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και του ΜΙ και εμφανίστηκε νωρίς, με διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου (βλ. Πίνακα 4 και Σχέδιο 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον τελικό σημείο (θάνατος από όλα τα αίτια, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια αναδρομική πρόσθετη ανάλυση κατέδειξε μια ονομαστικά σημαντική μείωση των ποσοστών επίπτωσης θρόμβωσης στο στεντ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 4). Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μη σχετιζόμενα με αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά TIMI) ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 6). Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου για τα συστατικά του σύνθετου τελικού σημείου: θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια, υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινотρόπους παράγοντες και χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Τα αποτελέσματα ασφάλειας σε αυτή την υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI ήταν συγκρίσιμα με τα γενικά αποτελέσματα ασφάλειας.

Ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB) και χωρίς ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού/ ΤΙΑ αποτελούσαν το 80% του πληθυσμού της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτού του πληθυσμού ασθενών ήταν επίσης σύμφωνα με τα γενικά αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ATLAS ΟΣΣ 2 TIMI 51

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{a)}	
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.114 n(%) Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Εικονικό φάρμακο N=5.113
Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό	313 (6,1%) 0,84 (0,72 - 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)

Θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό	320 (6,3%) 0,83 (0,72 - 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Καρδιαγγειακός θάνατος	94 (1,8%) 0,66 (0,51 - 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Θάνατος από όλα τα αίτια	103 (2,0%) 0,68 (0,53 - 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
MI	205 (4,0%) 0,90 (0,75 - 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	46 (0,9%) 1,13 (0,74 - 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Θρόμβωση στο στεντ	61 (1,2%) 0,70 (0,51 - 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

α) τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στεντ)

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά ανώτερο

** ονομαστικά σημαντικό

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ATLAS TIMI 51 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI ^{a)}	
Δοσολογία θεραπειάς	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=3114 n(%) <i>Ανάλυση</i>	Εικονικό φάρμακο N=3096 n(%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό	153 (4.9 %) 0.94 (0.75, 1.17) p = 0.572	165 (5.3 %)
Καρδιαγγειακός θάνατος	24 (0.8 %) 0.54 (0.33, 0.89) p = 0.013**	45 (1.5 %)

Θάνατος από όλα τα αίτια	31 (1.0 %) 0.64 (0.41, 1.01) p = 0.053	49 (1.6 %)
MI	115 (3.7 %) 1.03 (0.79, 1.33) p = 0.829	113 (3.6 %)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	27 (0.9 %) 1.30 (0.74, 2.31) p = 0.360	21 (0.7 %)
Θρόμβωση στο στεντ	47 (1.5 %) 0.66 (0.46, 0.95) p = 0.026**	71 (2.3 %)

α) τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στεντ)

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

** ονομαστικά σημαντικό

Πίνακας 6: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης ΙΙΙ ATLAS ΟΣΣ 2 TIMI 51

Πληθυσμός	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο	
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.115 n(%) Αναλογία κινδύνου (95% CI) τιμή p	Εικονικό φάρμακο N=5.125 n(%)
Σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά TIMI μη σχετιζόμενο με CABG*	65 (1,3%) 3,46 (2,08 - 5,77) p = < 0,001	19 (0,4%)
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	6 (0,1%) 0,67 (0,24 - 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία	14 (0,3%) 2,83 (1,02 - 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινотρόπους παράγοντες	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε μια	19 (0,4%)	6 (0,1%)

α) πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά σημαντικό

Εικόνα 1: Χρόνος για την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας (Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ΣΝ / ΠΑΝ

Η μελέτη φάσης ΙΙΙ COMPASS (27.395 ασθενείς, 78,0% άνδρες, 22,0% γυναίκες) κατέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη ενός σύνθετου τελικού σημείου CV θανάτου, MI και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΣΝ ή συμπτωματική ΠΑΝ σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρονικό διάστημα 23 μηνών και μέγιστο χρονικό διάστημα 3,9 ετών.

Άτομα χωρίς συνεχή ανάγκη για θεραπεία με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων τυχαιοποιήθηκαν σε παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως/ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως, σε ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως, ή ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως μόνο, και τα αντίστοιχα εικονικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με ΣΝ είχαν πολυαγγειακή ΣΝ ή/και προηγούμενο ΜΙ. Για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, ήταν απαραίτητη η ύπαρξη αθηροσκλήρωσης που περιλάμβανε τουλάχιστον δύο διαφορετικά τμήματα του αγγειακού δικτύου (συστήματος) ή τουλάχιστον δύο πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι ασθενείς με ΠΑΝ είχαν προηγούμενες παρεμβάσεις όπως χειρουργική επέμβαση παράκαμψης ή διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική ή ακρωτηριασμό σκέλους ή άκρου ποδός για αρτηριακή αγγειακή νόσο ή διαλείπουσα χωλότητα με σφυροβραχίονιο δείκτη < 0,90 ή/και σημαντική περιφερική αρτηριακή στένωση ή προηγούμενη επαναγγείωση καρωτίδων ή ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση $\geq 50\%$.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή ή άλλη εκτός ΑΣΟ αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία και ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 30% ή κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association, ή οποιοδήποτε ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 1 μηνός ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού ή κενοχωριώδους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερο του ΑΣΟ 100 mg, στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του CV θανάτου, ΜΙ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (βλ. Πίνακα 7 και Εικόνα 2).

Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κύριας έκβασης ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΑΣΟ 100 mg (βλ. Πίνακα 8).

Για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας, το παρατηρούμενο όφελος της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως είχε HR 0,89 (95% CI 0,7-1,1) σε ασθενείς ≥ 75 ετών (επίπτωση: 6,3% έναντι 7,0%) και HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) σε ασθενείς <75 ετών (3,6% έναντι 5,0%). Για μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH, η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου είχε HR 2,12 (95% CI 1,5- 3,0) σε ασθενείς ≥ 75 ετών (5,2% έναντι 2,5%) και HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) σε ασθενείς <75 ετών (2,6% έναντι 1,7%).

Η χρήση της παντοπραζόλης 40mg άπαξ ημερησίως επιπροσθέτως της αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης σε ασθενείς χωρίς την κλινική ανάγκη για αναστολέα αντλίας πρωτονίων δεν έδειξε κανένα όφελος στην πρόληψη των συμβάντων του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (δηλ. του σύνθετου σημείου της αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού, του έλκους του ανώτερου γαστρεντερικού ή της απόφραξης ή διάτρησης του ανώτερου γαστρεντερικού). Η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων του ανώτερου γαστρεντερικού ήταν 0,39 / 100 έτη ασθενών στην ομάδα παντοπραζόλης 40mg άπαξ ημερησίως και 0,44 / 100 έτη ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως.

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III
COMPASS**

Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ ^{a)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=9.152	ΑΣΟ 100 mg od N=9.126	

	Ασθενείς με συμβάντα	KM%	Ασθενείς με συμβάντα	KM%	HR (95% CI)	Τιμή p ^{β)}
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, MI ή CV θάνατος	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66 - 0,86)	p = 0,00004*
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44 - 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70 - 1,05)	p = 0,14458
- CV θάνατος	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64 - 0,96)	p = 0,02053
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71 - 0,96)	
Οξεία ισχαιμία των άκρων	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32 - 0,92)	

α) σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις

β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank

* Η μείωση στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.

bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, KM%: εκτιμήσεις Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου επίπτωσης υπολογισμένου στις 900 ημέρες, CV: καρδιαγγειακός, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, od: άπαξ ημερησίως

Πίνακας 8: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ ^{α)}		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od, N=9.152 n (αθρ. κίνδυνος %)	ΑΣΟ 100 mg od N=9.126 n (αθρ. κίνδυνος %)	Αναλογία κινδύνου (95% CI) Τιμή p ^{β)}
Μείζων αιμορραγία σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40 - 2,05) p < 0,00001

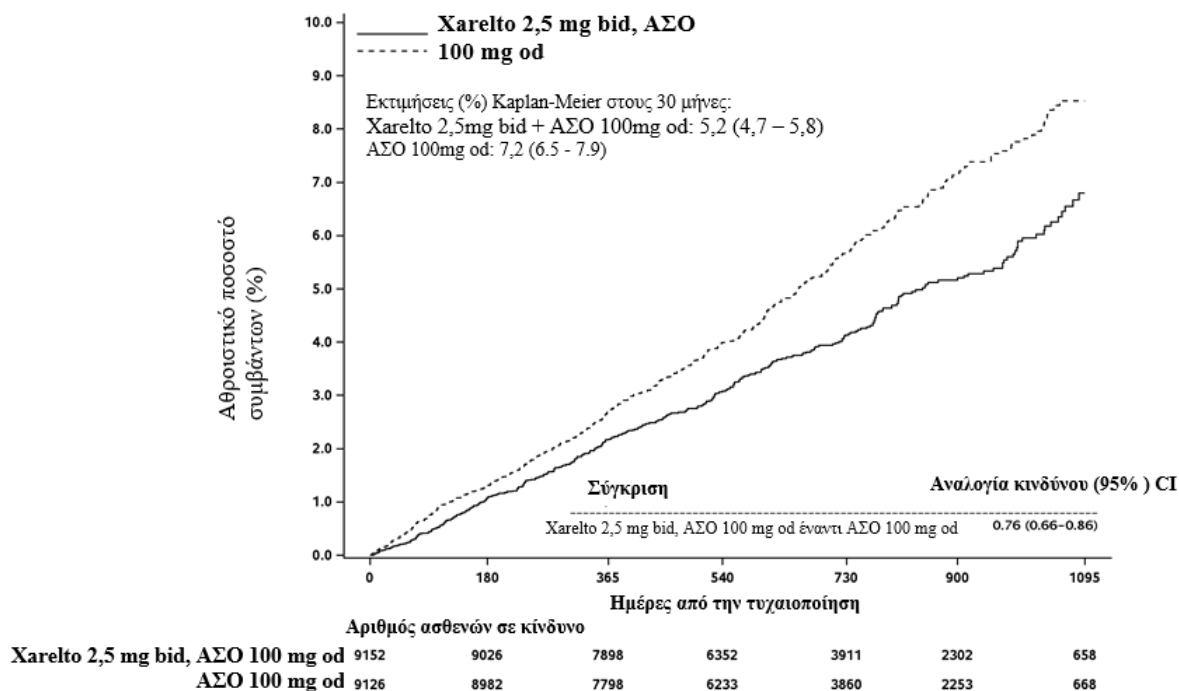
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67 - 3,33) p = 0,32164
Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο (μη θανατηφόρος)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88 - 1,86) p = 0,19679
Αιμορραγία στο χειρουργικό πεδίο που απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49 - 3,14) p = 0,65119
Αιμορραγία που οδηγεί σε νοσηλεία (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο, που δεν απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51 - 2,41) p < 0,00001
Με διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48 - 2,46) p < 0,00001
Χωρίς διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99 - 2,92) p = 0,04983
Μείζων γαστρεντερική αιμορραγία	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60 - 2,89) p < 0,00001
Μείζων ενδοκρανιακή αιμορραγία	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67 - 2,00) p = 0,59858

α) σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις

β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank

bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, αθρ. κίνδυνος: αθροιστική επίπτωση κινδύνου (εκτιμήσεις Kaplan-Meier) στους 30 μήνες, ISTH: Διεθνής Ένωση Θρόμβωσης και Αιμόστασης, od: άπαξ ημερησίως.

Εικόνα 2: Χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος) στην COMPASS



bid: δύο φορές ημερησίως, od: άπαξ ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ. Στη βασική, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III VOYAGER PAD, 6.564 ασθενείς μετά από πρόσφατη επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, εκχωρήθηκαν τυχαία σε μία από δύο ομάδες αντιθρομβωτικής θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως ή ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως, με αναλογία 1:1. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να λαμβάνουν επιπροσθέτως την τυπική δόση κλοπιδογρέλης μία φορά ημερησίως για έως και 6 μήνες. Ο στόχος της μελέτης ήταν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης συν ΑΣΟ για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων ή του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε ασθενείς μετά από πρόσφατες επιτυχείς επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με τεκμηριωμένη μέτρια έως σοβαρή συμπτωματική αθηροσκληρωτική ΠΑΝ των κάτω άκρων που αποδεικνύεται από όλα τα ακόλουθα: κλινικά (δηλ. λειτουργικοί περιορισμοί), ανατομικά (δηλ. απεικονιστικά στοιχεία ΠΑΝ περιφερικά της έξω λαγόνιας αρτηρίας) και αιμοδυναμικά (σφυροβραχιόνιος δείκτης [ABI] $\leq 0,80$ ή δακτυλοβραχιόνιος δείκτης [TBI] $\leq 0,60$ για ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου ή ABI $\leq 0,85$ ή TBI $\leq 0,65$ για ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου). Οι ασθενείς που χρειάζονταν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για > 6 μήνες, ή οποιαδήποτε πρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία εκτός από ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη, ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία, καθώς και οι ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΤΙΑ, ή οι ασθενείς με eGFR < 15 ml/min αποκλείστηκαν. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 24 μήνες και η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,1 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 67 έτη και το 17% του πληθυσμού των ασθενών ήταν > 75 ετών. Ο διάμεσος χρόνος από την επέμβαση επαναγγείωσης αναφοράς έως την έναρξη της θεραπείας της μελέτης ήταν 5 ημέρες στον συνολικό πληθυσμό (6 ημέρες μετά από χειρουργική και 4 ημέρες μετά από ενδοαγγειακή επαναγγείωση συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων). Συνολικά, το 53,0% των ασθενών έλαβαν βραχυχρόνια θεραπεία υπόβαθρου με κλοπιδογρέλη με διάμεση διάρκεια 31 ημέρες. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, η θεραπεία θα μπορούσε να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν, αλλά όχι αργότερα από 10 ημέρες μετά από μια επιτυχή κατάλληλη επέμβαση επαναγγείωσης και αφού είχε διασφαλιστεί η αιμόσταση. Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν ανώτερη στη μείωση της κύριας σύνθετης έκβασης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων και του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε σύγκριση με το ΑΣΟ μόνο (βλ. Πίνακα 9). Η κύρια έκβαση ασφάλειας των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI αυξήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ΑΣΟ, χωρίς αύξηση των θανατηφόρων ή ενδοκρανιακών αιμορραγιών (βλ. Πίνακα 10). Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας ελέγχθηκαν με προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την VOYAGER PAD φάσης III

Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ ^α		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=3.286 n (αθρ. κίνδυνος %) ^γ	ΑΣΟ 100 mg od N=3.278 n (αθρ. κίνδυνος %) ^γ	Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^δ
Κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ^β	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76, 0,96) p = 0,0043 ^ε *

- MI	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70, 1,12)
- Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63, 1,19)
- CV θάνατος	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93, 1,40)
- Οξεία ισχαιμία των άκρων ^{στ)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55, 0,82)
- Μείζων ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68, 1,16)
Δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας			
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση του ιδίου άκρου για υποτροπιάζουσα ισχαιμία άκρου	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79, 0,99) p = 0,0140 ε)*
Νοσηλεία για στεφανιαία ή περιφερική αιτία (οποιοδήποτε από τα κάτω άκρα) θρομβωτικού χαρακτήρα	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62, 0,85) p < 0,0001 ε)*
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92, 1,27)
Συμβάντα ΦΘΕ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37, 1,00)

^{α)} σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις: κατακυρωμένο από ICAC

^{β)} σύνθετο του MI, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, CV θανάτου (CV θάνατος και άγνωστη αιτία θανάτου), ALI και μείζων ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας

^{γ)} λαμβάνεται υπόψη μόνο η πρώτη εμφάνιση του υπό ανάλυση συμβάντος έκβασης εντός του πεδίου εφαρμογής των δεδομένων από έναν συμμετέχοντα

^{δ)} Η HR (95% CI) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox διαστρωματωμένο ανάλογα

με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως τη μοναδική συμμεταβλητή.

^{ε)} Η μονόπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα.

^{στ)} Η οξεία ισχαιμία των άκρων ορίζεται ως αιφνίδια σημαντική επιδείνωση της αιμάτωσης των

άκρων, είτε με νέο έλλειμμα σφυγμού είτε με ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης (δηλ. θρομβόλυση ή θρομβεκτομή ή επείγουσα επαναγγείωση) και η οποία οδηγεί σε νοσηλεία

* Η μείωση στην έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.

ALI: οξεία ισχαιμία των άκρων, bid: δύο φορές ημερησίως, od: άπαξ ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, CV: καρδιαγγειακός, ICAC:

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ασφάλειας από την VOYAGER PAD φάσης III

Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ ^{α)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=3.256 n (αθρ. κίνδυνος %) ^{β)}	ΑΣΟ 100 mg od N=3.248 n (αθρ. κίνδυνος %) ^{β)}	Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{γ)} Τιμή p ^{δ)}
Μείζων αιμορραγία κατά TIMI (CABG / μη CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97, 2,10) p = 0,0695
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33, 3,15)
- Ενδοκρανιακή αιμορραγία	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38, 1,61)
- Εμφανής αιμορραγία συσχετιζόμενη με πτώση Hb $\geq$ 5g/dl / Hct $\geq$ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18, 3,17)
Μείζων αιμορραγία κατά ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10, 1,84) p = 0,0068
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26, 2,19)
- Μη θανατηφόρος κρίσιμης σημασίας αιμορραγία οργάνου	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67, 1,93)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία κατά ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47, 2,23)

^{α)} Σύνολο ανάλυσης ασφάλειας (όλοι οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες με τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης), ICAC: Ανεξάρτητη Κλινική Επιτροπή Τεκμηρίωσης

^{β)} n = αριθμός συμμετεχόντων με συμβάντα, N = αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο, % = $100 * n/N$, n/100p-yr = λόγος του αριθμού συμμετεχόντων με παρεμπύπτοντα συμβάντα / αθροιστικός χρόνος σε κίνδυνο

^{γ)} Η HR (95% CI) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox διαστρωματωμένο ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως τη μοναδική συμμεταβλητή

^{δ)} Η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα

Ασθενείς με ΣΝ και καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη COMMANDER HF συμπεριέλαβε 5.022 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική στεφανιαία νόσο (ΣΝ) μετά από νοσηλεία για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις δυο ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5mg δυο φορές ημερησίως (N=2.507) ή πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο (N=2.215) αντίστοιχα. Η συνολική διάρκεια θεραπείας της μελέτης ήταν 504 ημέρες.

Οι ασθενείς θα έπρεπε να είχαν συμπτωματική ΚΑ για τουλάχιστον 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq$ 40% το τελευταίο έτος προ της ένταξής τους. Κατά την έναρξη, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ήταν 34% (IQR: 28%-38%) και το 53% των ασθενών της μελέτης είχαν

καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA. Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας (δηλαδή το σύνθετο θνησιμότητας από όλα τα αίτια, ΜΙ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5mg δυο φορές ημερησίως και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με HR=0,94 (95% CI 0.84 – 1,05), p=0,270. Για την ολική θνησιμότητα, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη ριβαροξαμπάνη και στο εικονικό φάρμακο ως προς τον αριθμό των συμβάντων (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών, 11,41 έναντι 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 έως 1,10; p=0,743). Οι αναλογίες των συμβάντων για το ΜΙ ανά 100 έτη ασθενών (ριβαροξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) ήταν 2,08 έναντι 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63 έως 1,08; p=0,165) και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οι αναλογίες συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών ήταν 1,08 έναντι 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 έως 0,95; p=0.023). Το πρωτεύον σημείο ασφάλειας (δηλαδή το σύνθετο θανατηφόρου αιμορραγίας ή αιμορραγίας σε κρίσιμη θέση με δυνητικά μόνιμη αναπηρία), προέκυψε σε 18 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5mg δυο φορές ημερησίως και σε 23 (0,9%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα (HR=0,80; 95% CI 0,43 – 1,49; p=0,484). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια της ISTH στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών: 2,04 έναντι 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 έως 2,39; p=0,003). Στην υποομάδα της μελέτης COMPASS με ασθενείς με ήπια και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, οι επιδράσεις της θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλ. παράγραφο ΣΝ/ΠΑΝ).

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και των 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και των 10 mg. Το δισκίο Rivaroxaban/Genephar 2,5 mg και 10 mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται

από τη διαλυτότητά της, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση. Αυτό είναι εντονότερο στην κατάσταση νηστείας από ό,τι στην κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) από 30% έως 40%. Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμιγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Το Rivaroxaban/Genepharma αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας,

όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Το Rivaroxaban/Genepharma πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90% προβλέψιμο διάστημα) 2-4 ώρες και περίπου 12 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 47 (13 - 123) και 9,2 (4,4 - 18) mcg/l, αντίστοιχα.

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Χα, PT, aPTT, HepTest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο Emax. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια

PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ΟΣΣ και ΣΝ/ΠΑΝ για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλαα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Rivaroxaban/Genepharma περιέχονται σε διαφανείς κυψελίδες PVC/Aluminium

Οι κυψελίδες συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά των 60 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Θρυμματισμός δισκίων

Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων των 2,5 mg.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GENEPHARM A.E.

18ο χιλιόμετρο Λεωφόρου Μαραθώνος

15351 Παλλήνη

Τηλέφωνο: 210 6039336, Fax: 210 6039402

E-mail: info@genepharma.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

57962/23-06-2021 (Κωδικός ΕΟΦ: 3163801)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23-06-2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/Genepharma 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 95,6 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ροζ χρώματος, με χαραγμένο το στοιχείο “10” στη μία όψη και κενό στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ριβαροξαμπάνη λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπαιδικής χειρουργικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Genepharma αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγούμενως.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Rivaroxaban/Genepharma 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Rivaroxaban/Genepharma 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	Δοσολογικό πρόγραμμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Για να υποστηριχθεί η μετάβαση της δοσολογίας από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης εβδομάδων του Rivaroxaban/Genepharma για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ / ΠΕ.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Genepharma αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Rivaroxaban/Genepharma ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Genepharma αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Rivaroxaban/Genepharma

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Rivaroxaban/Genepharma όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5. Κατά την αλλαγή ασθενών από ΑΒΚ στο Rivaroxaban/Genepharma, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Rivaroxaban/Genepharma. Το INR δεν είναι έγκυρο για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας του Rivaroxaban/Genepharma, συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genepharma σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το Rivaroxaban/Genepharma σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το

Rivaroxaban/Genepharml μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένο INR.

Σε ασθενείς υπό αλλαγή από τη ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι το INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της περιόδου μετατροπής, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δοσολογία των ABK ακολουθούμενη από δοσολογία ABK, όπως καθοδηγείται από έλεγχο του INR. Ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Rivaroxaban/Genepharml και ABK, το INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genepharml. Αφού το Rivaroxaban/Genepharml διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/Genepharml

Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Rivaroxaban/Genepharml 0 έως 2 ώρες πριν το χρόνο που θα χορηγηθεί η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genepharml σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genepharml.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Rivaroxaban/Genepharml πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min): οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/Genepharml αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς, το Rivaroxaban/Genepharma δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Rivaroxaban/Genepharma είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/Genepharma μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο Rivaroxaban/Genepharma μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξελική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/Genepharma θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivaroxaban/Genepharma θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κοιλιακής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναίμια παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να

είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/Generpharm για πρόληψη της ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Rivaroxaban/Generpharm πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) στους οποίους συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα το Rivaroxaban/Generpharm θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Rivaroxaban/Generpharm δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστησικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την

αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/Generpharm δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

Χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου

Η ριβαροξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Rivaroxaban/Generpharm δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση.

Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πριν την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν

τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση άλλη από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Rivaroxaban/Genephar 10 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Το Rivaroxaban/Genephar πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/Genephar περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/Genephar δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με

την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου . (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχωρήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα συσσώρευσης αιμοπεταλίων, P-σελεκτίνης ή επίπεδα υποδοχέων της GPIIb/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η αλλαγή ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) στη ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) στη βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (ενδέχεται να παρατηρηθούν

μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας, PiCT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι μετρήσεις (συμπεριλαμβανομένου PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση INR στην C_{trough} της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη πρόσληψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η μέτρηση επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως του CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ριβαροξαμπάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη για την ασφάλεια

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς βασικές μελέτες φάσης III (βλ. Πίνακα 1). Συνολικά, 69.608 ενήλικες ασθενείς σε δεκαεννέα μελέτες φάσης III και 488 παιδιατρικοί ασθενείς σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη.

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχωρηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες

Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης

** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8%).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.

** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
 όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
 μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανόμενου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				

Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από το ορθό), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ^A , αύξηση της GGT ^A	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson / Τοξική ή Επιδερμική Νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος στα άκρα ^A	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει

αιματοουρίας και μηννορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης και εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπες, έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ, ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή στις γυναίκες < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Rivaroxaban/Genepharml μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία

μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Στις κλινικές μελέτες, βλεννογονικές αιμορραγίες (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ABK. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να είναι εντονότερη ή/και παρατεταμένη. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια, και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Γνωστές επιπλοκές δευτεροπαθείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης, ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά έχουν αναφερθεί για τη ριβαροξαμπάνη. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων Μεσογείων 284,

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση στην μέση έκθεση πλάσματος σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή υψηλότερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, απαιτείται καθυστέρηση της επόμενης χορήγησης της ριβαροξαμπάνης ή διακοπή της θεραπείας, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη για την περίπτωση συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επανοδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να

εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειακή πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας παράγοντα Χα με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Αλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) κυμάνθηκαν από 13 έως 25 δευτερόλεπτα (αρχικές τιμές πριν την επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα).

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι δράσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη των ΦΘΕ, δηλ. εγγύς και άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων. Πάνω από 9.500 ασθενείς (7.050 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου και 2.531 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος)

μελετήθηκαν σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες “διπλές-τυφλές” κλινικές μελέτες φάσης III, το πρόγραμμα RECORD.

Η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως (od) που ξεκίνησε όχι συντομότερα από 6 ώρες μετεγχειρητικά, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως που ξεκίνησε 12 ώρες προεγχειρητικά.

Και στις τρεις μελέτες φάσης III (βλ. πίνακα4), η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το ποσοστό των συνολικών ΦΘΕ (οποιαδήποτε φλεβογραφικά ανιχνευόμενη ή συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος) και των μείζονων ΦΘΕ (εγγύς DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος σχετιζόμενος με VTE), τα προκαθορισμένα κύρια και μείζονα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, και στις τρεις μελέτες, το ποσοστό των συμπτωματικών ΦΘΕ (συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρος ΠΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ) ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη.

Το κύριο τελικό σημείο ασφαλείας, μείζων αιμορραγία, έδειξε συγκρίσιμες συχνότητες για ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 10 mg σε σύγκριση με ενοξαπαρίνη 40 mg.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τις κλινικές μελέτες φάσης III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Πληθυσμός μελέτης	4.541 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου			2.509 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου			2.531 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος		
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας μετά από τη χειρουργική επέμβαση	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	p
Συνολική ΦΘΕ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Μείζων ΦΘΕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Συμπτωματική ΦΘΕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Μείζονες αιμορραγίες	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Η ανάλυση των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων των μελετών φάσης III, επιβεβαίωσε τα δεδομένα που ελήφθησαν από τις μεμονωμένες μελέτες σχετικά με τη μείωση των συνολικών ΦΘΕ, των μείζονων ΦΘΕ και των συμπτωματικών ΦΘΕ με τη ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως.

Επιπρόσθετα του προγράμματος φάσης III RECORD, έχει πραγματοποιηθεί σε 17.413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος, μια μετά την κυκλοφορία, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοόρτης (XAMOS) ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με άλλες φαρμακολογικές ουσίες θρομβοπροφύλαξης (καθιερωμένη αγωγή-standard-of-care) υπό συνθήκες πραγματικής ζωής. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 8.778) παρουσιάστηκε συμπτωματική ΦΘΕ σε 57 ασθενείς (0,6%) και 88 (1,0%) των ασθενών στην ομάδα standard-of-care (n = 8.635, HR 0,63, 95% CI 0,43 - 0,91), (πληθυσμός ασφάλειας). Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 35 (0,4%) και 29 (0,3%) των ασθενών στη ριβαροξαμπάνη και στην ομάδα standard -of-care (HR 1,10, 95% CI 0,67 - 1,80). Συνεπώς, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τις βασικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και

επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους ($\geq 2,0$). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, Einstein PE και Einstein Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 5), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο ως προς την ενοξαπαρίνη/ABK για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95% CI : 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή $p = 0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3, 6 και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά

αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein DVT

Πληθυσμός μελέτης	3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.731	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.718
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8%)	20 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/ABK στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 (95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p , $p=0,275$). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ ($p=0,082$ για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3% (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK (11,4% (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK (2,2% (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.419	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.413
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50	44

	(2,1%)	(1,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 ($<0,1\%$)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1%)	52 (2,2%)

- α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.
- β) Ενοξαπαρίνη/ABK για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK
- * $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών φάσης III Einstein DVT και Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.150	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.131
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 ($<0,1$)	2 ($<0,1\%$)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.
- β) Ενοξαπαρίνη/ABK για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK
- * $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 - 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία p , $p = 0,0244$).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 8), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας

(σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Extension

Πληθυσμός μελέτης	1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 6 ή 12 μήνες N = 602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N = 594
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

* $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 - 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 9) ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127	ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως N=1.131
Διάρκεια διάρκειας θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)

Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστική)

⁺⁺ Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5% αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα.

Αυτά τα αποτελέσματα στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) για αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η

μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.

Η από του στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίων των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία 2,5 mg και 10 mg της ριβαροξαμπάνης μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση. Αυτό είναι εντονότερο σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση της φαρμακοκινητικής ιδιότητας της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) από 30% έως 40%, εκτός από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και την επόμενη ημέρα οπότε η διακύμανση στην έκθεση είναι υψηλή (70%).

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνη χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμιγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το ένα ήμισυ να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gr (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcgr (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενη) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιύλιση.

Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα στους ασθενείς

Στους ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη της VTE 10 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% του διαστήματος πρόβλεψης) 2-4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύοντας χονδρικά τη μέγιστη και την ελάχιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος) ήταν 101 (7-273) και 14 (4-51) mcg/l, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Χα, PT, aPTT, HepTest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max} . Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα. Στους ασθενείς, οι αρχικές τιμές του παράγοντα Χα και του PT επηρεάστηκαν από τη χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα μια διαφορά στην κλίση συγκέντρωσης-PT μεταξύ της μετεγχειρητικής ημέρας και της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Rivaroxaban/Genepharma περιέχονται σε διαφανείς κυψελίδες PVC/Aluminium

Οι κυψελίδες συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά των 10, 30 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Θρυμματισμός δισκίων

Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων των 10 mg.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GENEPHARM A.E.

18ο χιλιόμετρο Λεωφόρου Μαραθώνος

15351 Παλλήνη

Τηλέφωνο: 210 6039336, Fax: 210 6039402

E-mail: info@genepharma.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

57963/23-06-2021 (Κωδικός ΕΟΦ: 3163802)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23-06-2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/Generpharm 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rivaroxaban/Generpharm 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rivaroxaban/Generpharm 15 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.
Rivaroxaban/Generpharm 20 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Rivaroxaban/Generpharm 15 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 16,32 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) (βλ. παράγραφο 4.4).

Rivaroxaban/Generpharm 20 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,76 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα δισκία Rivaroxaban/Generpharm 15 mg είναι στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ερυθρού χρώματος, με χαραγμένο το στοιχείο “15” στη μία όψη και κενό στην άλλη όψη.

Τα δισκία Rivaroxaban/Generpharm 20 mg είναι στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία καφέ-ερυθρού χρώματος, με χαραγμένο το στοιχείο “20” στη μία όψη και κενό στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι επίσης η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με το Rivaroxaban/Generpharm πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού και της συστηματικής εμβολής υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Generpharm αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Rivaroxaban/Generpharm 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Rivaroxaban/Generpharm 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	Δοσολογικό πρόγραμμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Για να υποστηριχθεί η μετάβαση της δοσολογίας από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης τεσσάρων εβδομάδων του Rivaroxaban/Generpharm για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ / ΠΕ .

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Generpharm αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Rivaroxaban/Generpharm ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/Generpharm αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως,

όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους

Η θεραπεία με το Rivaroxaban/Genephar^m σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg:
συνιστάται δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο:
συνιστάται δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg, κυκλοφορεί στην αγορά σκεύασμα διαφορετικής φαρμακοτεχνικής μορφής με διαφορετική εμπορική ονομασία.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο με βάση τις αλλαγές στο σωματικό βάρος.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK) στο Rivaroxaban/Genephar^m

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Rivaroxaban/Genephar^m όταν η τιμή Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) είναι $\leq 3,0$.
- Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:
η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Rivaroxaban/Genephar^m όταν η τιμή INR είναι $\leq 2,5$.

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ABK στο Rivaroxaban/Genephar^m, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Rivaroxaban/Genephar^m. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/Genephar^m και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genephar^m σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/Genephar^m σε ABK. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/Genephar^m μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Rivaroxaban/Genephar^m σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/Genephar^m και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genephar^m. Όταν το Rivaroxaban/Genephar^m διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Παιδιά που αλλάζουν από το Rivaroxaban/Genepharma σε ABK χρειάζεται να συνεχίσουν το Rivaroxaban/Genepharma για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ABK. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να ληφθεί η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Rivaroxaban/Genepharma. Η συγχορήγηση Rivaroxaban/Genepharma και ABK συνιστάται να συνεχιστεί μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Όταν το Rivaroxaban/Genepharma διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/Genepharma

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Rivaroxaban/Genepharma 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/Genepharma σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Διακόψτε το Rivaroxaban/Genepharma και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Rivaroxaban/Genepharma.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Rivaroxaban/Genepharma πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 – 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m²): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²): Το Rivaroxaban/Genepharma δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/Genepharma αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών

με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2). Για παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Το Rivaroxaban/Genepharml μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη. Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Rivaroxaban/Genepharml πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.1).

Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Rivaroxaban/Genepharml όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση stent.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη μειωμένη δόση της ριβαροξαμπάνης 15 mg άπαξ ημερησίως (ή ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min] χορηγούμενου επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y₁₂ για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για την ένδειξη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Το Rivaroxaban/Genepharml είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/Genepharml μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Rivaroxaban/Genepharml 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο Rivaroxaban/Genepharml μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Παιδιά και έφηβοι βάρους 30 kg έως 50 kg & άνω των 50 kg

Το Rivaroxaban/Genepharml προορίζεται για από στόματος χρήση.

Πρέπει να υποδεικνύεται στον ασθενή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει εμετό εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να δοθεί μια νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει εμετό περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια παροχής κλάσματος μιας δόσης δισκίου.

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, όταν συνταγογραφούνται δόσεις 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές μπορούν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν τη χρήση και χορηγώντας από του στόματος. Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή γαστρικού σωλήνα σίτισης (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κίρσους ή υπόνοια υπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξελική δαβιγατράνη, απιζαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/Genepharma θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivaroxaban/Genepharma θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Rivaroxaban/Genepharml πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Το Rivaroxaban/Genepharml θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Rivaroxaban/Genepharml δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Rivaroxaban/Genepharml δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά που λαμβάνουν συγχορηγούμενη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του και CYP 3A4 όσο και της P-gr (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντineοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/GenepharM δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent

Υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Rivaroxaban/GenepharM δεν συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και

νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Για την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας διάρκειας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Rivaroxaban/Genephar 15 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Το Rivaroxaban/Genephar πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/Genephar περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή σε κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω λήφθηκαν από ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/Generpharm δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gr, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gr, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του

ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Χα, PiCT και HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C_{trough} της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/GenepharM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ριβαροξαμπάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς βασικές μελέτες φάσης III (βλ. Πίνακα 1). Συνολικά, 69.608 ενήλικες ασθενείς σε δεκαεννέα μελέτες φάσης III και 488 παιδιατρικοί ασθενείς σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη.

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχωρηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης.

** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8%).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**

	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #
--	----------------------------	-------------------------------

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.

** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				

	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβαν ομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος ^A αύξηση της GGT ^A	Ίκτερος, Αύξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβαν ομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομ ο Steven s- Johnso n / Τοξική Επιδερ μική Νεκρό λυση, σύνδρομ ο DRES S	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος στα άκρα ^A	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομ ο

				διαμερίσ ματος απότοκο αιμορραγ ίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβαν ομένης της αιματουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβαν ομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκ εια/ οξεία νεφρική ανεπάρκ εια απότοκο ς αιμορραγ ίας ικανής να προκαλέ σει μειωμέν η αιμάτωσ η, Νεφροπά θεια σχετιζόμ ενη με αντιπηκτ ικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβαν ομένης της κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβα νομένης κακουχίας)	Εντοπισμέν ο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβαν ομένης της μετεγχειρητικής		Αγγειακό ψευδοανεύρ υσμα ^Γ		

αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα ^A				
--	--	--	--	--

A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Rivaroxaban/Genepharin μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης K (ABK). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά.

Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές φάσης II και μία φάσης III ανοικτής επισήμανσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα ασφάλειας ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του συγκριτικού φαρμάκου στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα 412 παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπώς σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, κεφαλαλγία (πολύ συχνές, 16,7 %), πυρετός (πολύ συχνές, 11,7 %), επίσταξη (πολύ συχνές, 11,2 %), έμετος (πολύ συχνές, 10,7 %), ταχυκαρδία (συχνές, 1,5 %), αύξηση στη χολερυθρίνη (συχνές, 1,5 %) και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (όχι συχνές, 0,7 %) αναφέρθηκαν πιο συχνά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε συμφωνία με τον ενήλικο πληθυσμό, μηνορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6 % (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό ήταν συχνή (4,6 %) στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες

σοβαρότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων Μεσογείων 284,

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kittrinkarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ενήλικες, σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες στους ενήλικες, ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά. Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης για ενήλικες, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών σε ενήλικες. Η ημιζωή στα παιδιά όπως εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK) είναι βραχύτερη (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και παιδιά που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειακή πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιωλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 – 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 – 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.

Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 – 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα ($n = 22$), αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλέπε παράγραφο 4.9).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική, Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι χρόνοι PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), aPTT και ο προσδιορισμός του αντι-Χα (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Χα και των συγκεντρώσεων πλάσματος είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να προκύψουν ατομικές ασυμφωνίες με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Χα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, οι συγκεντρώσεις

της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρούνται μέσω βαθμονομημένων ποσοτικών δοκιμασιών αντι-παράγοντα Χα σε mcg/l (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά). Το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποιήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Χα χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ουδός για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στη ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) είτε σε βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο διάμεσος χρόνος λήψης της θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες. 34,9% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και 11,4% έλαβαν θεραπεία με αντιαρρυθμικά κατηγορίας III συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό θεραπείας κατά το πρωτόκολλο, προέκυψε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή σε 188 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη (1.71% ετησίως) και 241 με βαρφαρίνη (2.16% ετησίως) (HR 0.79, 95% CI 0.66-0.96, P<0.001 για μη κατωτερότητα). Ανάμεσα σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που αναλύθηκαν σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση, προέκυψαν πρωτεύοντα συμβάντα σε 269 με ριβαροξαμπάνη (2.12% ετησίως) και 306 με βαρφαρίνη (2.42% ετησίως) (HR 0.88, 95% CI 0.74- 1.03, P< 0.001 για μη κατωτερότητα, P= 0.117 για ανωτερότητα). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως ελέγχθηκαν σε ιεραρχική σειρά ανάλυσης σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

Στους ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2.0 έως 3.0) κατά μέσο όρο 55% του χρόνου (διάμεσος 58%, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 43 έως 71). Η δράση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε στα διάφορα TTR [Time in Target INR (χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους) εύρος 2.0 – 3.0] στα ίσου μεγέθους τεταρτημόρια (P=0.74 για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0.74 (95% CI 0.49 έως 1.12).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά και μη σοβαρά κλινικά αξιολογήσιμα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Αναλύσεις αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τη θεραπευτική-πρόθεση-σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ, ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0)	Αναλογία κινδύνου (95% CI) τιμή p, έλεγχος για υπεροχή
	Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)	Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ και θάνατος από αγγειακά αίτια	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ, θάνατος από αγγειακά αίτια και έμφραγμα του μυοκαρδίου	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή ^{α)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ, ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)	Αναλογία κινδύνου (95% CI) τιμή p
Σοβαρά και κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Θάνατος λόγω αιμορραγίας*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Αιμορραγία ζωτικού οργάνου*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Ενδοκρανιακή αιμορραγία*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Πτώση αιμοσφαιρίνης*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ολικού αίματος*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

α) Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπροσθέτως της μελέτης φάσης III ROCKET AF, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοορτής (XANTUS) με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της σοβαρής αιμορραγίας. Εντάχθηκαν 6.704

ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός ΚΝΣ στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η μέση τιμή των κλιμάκων CHADS2 ήταν 1,9 και HAS-BLED ήταν 2,0 στην XANTUS, σε σύγκριση με μια μέση τιμή CHADS2 και HAS-BLED 3,5 και 2,8 αντίστοιχα στη μελέτη ROCKET AF. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 έτη ασθενών και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 έτη ασθενών. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 έτη ασθενών.

Αυτές οι παρατηρήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 162.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 έτη-ασθενών. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) για γαστρεντερική αιμορραγία, , 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) για αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) διεξήχθη σε 1504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά καθώς και με προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή προγραμματισμένους για καρδιοανάταξη, ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με ABK προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιήθηκαν 2: 1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία 1-5 ημέρες) ή συμβατική καρδιοανάταξη (προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία τουλάχιστον τρεις εβδομάδες). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) συνέβησαν σε 5 ασθενείς (0,5%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 ασθενείς (1,0%) στην ομάδα ABK (n = 492, RR 0,50, 95% CI 0,15 - 1,73, πληθυσμός τροποποιημένου ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζων αιμορραγία) συνέβη σε 6 (0,6%) και 4 (0,8%) ασθενείς στη ριβαροξαμπάνη (n = 988) και στην ομάδα ABK (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95% CI 0,21 - 2,67, πληθυσμός ασφαλείας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας ριβαροξαμπάνης και ABK στα πλαίσια της καρδιοανάταξης.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent.

Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent για πρωτογενή αθηροσκληρωτική νόσο για να συγκριθεί η ασφάλεια δύο θεραπευτικών σχημάτων με ριβαροξαμπάνη και ενός σχήματος ABK. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1: 1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA) εξαιρέθηκαν.

Η ομάδα 1 έλαβε ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως (10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30- 49 ml / min) επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για τα άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 -49 ml / min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση ABK συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από προσαρμοσμένη δόση ABK μαζί με χαμηλή δόση ASA. Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας τα κλινικά σημαντικά περιστατικά αιμορραγίας, εμφανίστηκε σε 109 (15,7%), 117 (16,6%) και 167 (24,0%) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3 αντίστοιχα (HR 0,59, 95% CI 0,47 -0,76, p 0,001 και HR 0,63, 95% CI 0,50-0,80, p 0,001, αντίστοιχα). Το

δευτερεύον τελικό σημείο (σύνθετο σημείο των καρδιαγγειακών συμβάντων του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9%), 36 (5,1%) και 36 (5,2%) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα θεραπευτικά σχήματα με ριβαροξαμπάνη έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το θεραπευτικό σχήμα ABK σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent.

Ο πρωταρχικός στόχος της PIONEER AF-PCI ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια. Τα δεδομένα σχετικά με

την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνη άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δύο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους ($\geq 2,0$). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη ως προς την ενοξαπαρίνη/ABK για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 (95% CI : 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή $p = 0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια της

θεραπείας των 189 ημερών και 55.4%, 60.1% και 62.8% του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3 -, 6- και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής (P=0.932 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0.69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein DVT

Πληθυσμός μελέτης	3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.731	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.718
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1 %)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης / ABK στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα); αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p , $p = 0,275$). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ ($p = 0,082$ για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3% (249/2412)) από ότι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK (11,4% (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ότι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ABK (2,2% (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.419	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.413
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)

Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (<0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ABK για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

* $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από συγκεντρωτική ανάλυση μελέτη φάσης III Einstein DVT και Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με μια οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.150	Ενοξαπαρίνη/ABK ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.131
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ABK για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία $p = 0,0244$).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Extension

Πληθυσμός μελέτης	1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 6 ή 12 μήνες N = 602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N = 594
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

* $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 – 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10) η ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127	ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως N=1.131
Διάρκεια διάρκεια θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)

Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστική)

⁺⁺ Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5% αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα.

Αυτά τα αποτελέσματα στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) για αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ένα σύνολο 727 παιδιών με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος δοσολόγηση σε ασθενείς από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών οδήγησε σε έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (o.d.) όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη EINSTEIN Junior φάσης III ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ. Συμμετείχαν 276 παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών, 101 παιδιά ηλικίας 6 έως < 12 ετών, 69 παιδιά ηλικίας 2 έως < 6 ετών, και 54 παιδιά ηλικίας < 2 ετών.

Η ΦΘΕ αναφοράς ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE; 90/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης), θρόμβωση των

εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων (CVST; 74/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης) και 'όλες οι άλλες' συμπεριλαμβανομένης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE; 171/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 85/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση θρόμβωσης αναφοράς σε παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν μη-CVC-VTE σε 211 (76,4 %)· σε παιδιά ηλικίας 6 έως < 12 ετών και ηλικίας 2 έως < 6 ετών ήταν CVST σε 48 (47,5 %) και 35 (50,7 %), αντίστοιχα· και σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών ήταν CVC-VTE σε 37 (68,5 %). Δεν υπήρξαν παιδιά < 6 μηνών με CVST στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. 22 από τους ασθενείς με CVST είχαν λοίμωξη του ΚΝΣ (13 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 9 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης).

Η ΦΘΕ ήταν προκλητή από εμμένοντες, παροδικούς, ή και εμμένοντες και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6 %) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξης για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε προσαρμοσμένες ως προς το σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνες, ABK) για την κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης διάρκειας 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία είχε ληφθεί κατά την έναρξη, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί στο σημείο αυτό ή, κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική, υποτροπή της ΦΘΕ. Η κύρια έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κρίθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη για την εκχώρηση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Υποτροπές ΦΘΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 5 από 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από 329 (3 %) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από 162 ασθενείς (1,9 %) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 7 από 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβωτικού φορτίου στην επαναληπτική απεικόνιση εμφανίστηκε σε 128 από 335 ασθενείς με τη θεραπεία με τη ριβαροξαμπάνη και σε 43 από 165 ασθενείς στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Υπήρχαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8%) παιδιά στην ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

Συμβάν	Ριβαροξαμπάνη N = 335*	Συγκριτικό φάρμακο N = 165*
Υποτροπή ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση στην επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Ομαλοποίηση στην επαναληπτική απεικόνιση	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)

Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Θανατηφόρος ή μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν

Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	Συγκριτικό φάρμακο N=162*
Σύνθετο: Μείζων αιμορραγία + CRNMB (κύρια έκβαση ασφάλειας)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Μείζων αιμορραγία	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = σύνολο ανάλυσης ασφάλειας, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης

Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοια μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με ΦΘΕ και του ενήλικου πληθυσμού με ΕΒΦΘ/ΠΕ, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΦΘΕ σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν στους ενήλικες.

Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.

Λόγω μειωμένου βαθμού απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66%. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39% σε σύγκριση με την πρόσληψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.

Τα δισκία Rivaroxaban/Genepharma 15 mg και 20 mg προορίζονται να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως στην κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά της, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση.

Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν δισκίο ριβαροξαμπάνης ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη σίτιση ή την πρόσληψη τροφής και με τυπική μερίδα υγρού για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά την από του στόματος χορήγηση ως μορφοποίηση δισκίου ή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ της μορφοποίησης δισκίου και κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, οπότε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης στα παιδιά είναι άγνωστη. Διαπιστώθηκε μείωση στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα για αυξανόμενες δόσεις (σε mg/kg σωματικού βάρους), υποδεικνύοντας περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμα και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.

Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στους ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δέσμευση της ριβαροξαμπάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ο V_{ss} που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό

βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 113 λίτρα για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gr (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μεταβολισμού ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η CL που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι τιμές γεωμετρικού μέσου για τις ημιζωές διάθεσης ($t_{1/2}$) που εκτιμήθηκαν μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού μειώνονται με τη μείωση της ηλικίας και κυμάνθηκαν από 4,2 h στους εφήβους έως περίπου 3 h στα παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών, και σε 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5- < 2 ετών και κάτω των 0,5 ετών, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αρρένων και θηλέων παιδιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Σε ενήλικες, ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Στα παιδιά, η ριβαροξαμπάνη δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετική επίδραση του ελλιπούς βάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη στα παιδιά.

Διαφυλετικές διαφορές

Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διεθνικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός της Ιαπωνίας και της Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκεντρώσεως και PT.

Το Rivaroxaban/Generpharm αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης της ριβαροξαμπάνης σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Το Rivaroxaban/Generpharm πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος συγκεντρώσεως (90% προβλέψιμο διάστημα) 2-4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 215 (22 – 535) και 32 (6 – 239) mcg /l αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ΦΘΕ που έλαβαν προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος ριβαροξαμπάνη που οδήγησε σε έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που λάμβαναν ημερήσια δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90 % διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν χονδρικά τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος, συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (90 % διάστημα)) των συγκεντρώσεων πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης ριβαροξαμπάνης (mcg/l) κατά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματ α								
o.d.	N	12-<18 ετ ών	N	6-<12 ετών				
2,5 – 4 h μετά	17 1	241,5 (105 – 484)	2 4	229,7 (91,5 – 777)				

20 – 24 h μετά	15 1	20,6 (5,69 – 66,5)	2 4	15,9 (3,42 – 45,5)				
b.i.d.	N	6-<12 ετών	N	2-<6 ετών	N	0,5-<2 ετών		
2,5 – 4 h μετά	36	145,4 (46,0 – 343)	3 8	171,8 (70,7 – 438)	2	δ.υ.		
10 – 16 h μετά	33	26,0 (7,99 – 94,9)	3 7	22,2 (0,25 – 127)	3	10,7 (δ.υ.-δ.υ.)		
t.i.d.	N	2-<6 ετών	N	Γέννηση -<2 ετών	N	0,5-<2 ετών	N	Γέννηση -<0,5 ετών
0,5 – 3 h μετά	5	164,7 (108 – 283)	2 5	111,2 (22,9 – 320)	1 3	114,3 (22,9 – 346)	1 2	108,0 (19,2 – 320)
7 – 8 h μετά	5	33,2 (18,7 – 99,7)	2 3	18,7 (10,1 – 36,5)	1 2	21,4 (10,5 – 65,6)	1 1	16,1 (1,03 – 33,6)

o.d. = άπαξ ημερησίως, b.i.d. = δύο φορές ημερησίως, t.i.d. = τρεις φορές ημερησίως, δ.υ. = δεν υπολογίστηκε

Οι τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) υποκαταστάθηκαν από 1/2 LLOQ για τον υπολογισμό των στατιστικών στοιχείων (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Χα, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Χα περιεγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max} . Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως και 3 μηνών, με έναρξη

κατά την Ημέρα 4 μετά τη γέννηση, δείχνοντας μια μη δόσοεξαρτώμενη άύξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ειδικής για στοχευόμενα όργανα τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Λακτόζη μονοϋδρική
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Rivaroxaban/Genepharma περιέχονται σε διαφανείς κυψελίδες PVC/Aluminium.

Rivaroxaban/Genepharma 15 mg: Οι κυψελίδες συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά των 28, 42 ή 100 δισκίων.

Rivaroxaban/Genepharma 20 mg: Οι κυψελίδες συσκευάζονται σε χάρτινα κουτιά των 28 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Θρυμματισμός δισκίων

Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άνω του στομάχου θα πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GENEPHARM A.E.

18ο χιλιόμετρο Λεωφόρου Μαραθώνος

15351 Παλλήνη

Τηλέφωνο: 210 6039336, Fax: 210 6039402

E-mail: info@genepharm.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rivaroxaban/Genepharm 15 mg: 57964/23-06-2021 (Κωδικός ΕΟΦ: 3163803)

Rivaroxaban/Genepharm 20 mg: 57965/23-06-2021 (Κωδικός ΕΟΦ: 3163804)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23-06-2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ