

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/RAFARM 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 73,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ανοικτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου $8,1 \pm 0,2$ mm) με χαραγμένη την ένδειξη "2,5" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rivaroxaban/RAFARM, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) μόνο ή με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Το Rivaroxaban/RAFARM, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CAD) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

ACS

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να λαμβάνουν μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ASA ή μία ημερήσια δόση 75 - 100 mg ASA επιπρόσθετα είτε μιας ημερήσιας δόσης 75 mg κλοπιδογρέλης είτε μιας καθιερωμένης ημερήσιας δόσης τικλοπιδίνης.

Η θεραπεία πρέπει να αξιολογείται σε τακτική βάση στον εκάστοτε ασθενή σταθμίζοντας τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Επέκταση της θεραπείας μετά το πέρας των 12 μηνών πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή, καθώς η εμπειρία έως τους 24 μήνες είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ACS (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 θεραπεία.

• CAD/PAD

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να λαμβάνουν μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ASA.

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

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση τις τακτικές αξιολογήσεις και πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος θρομβωτικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας.

• ACS, CAD/PAD

Συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό συμβάν ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του συμβάντος ή της διαδικασίας και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

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 ACS σε συνδυασμό με ASA συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη (βλ. παράγραφο 4.1), και
- μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής PAD σε συνδυασμό με ASA 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 την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από Ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA) στο Rivaroxaban/RAFARM

Κατά την αλλαγή ασθενών από VKA στο Rivaroxaban/RAFARM, οι τιμές της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα μπορούσαν να είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Rivaroxaban/RAFARM. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/RAFARM και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/RAFARM δύναται να συμβάλλει σε αυξημένη τιμή INR.

Κατά την αλλαγή ασθενών από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, οι VKA πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η καθιερωμένη αρχική δοσολογία των VKA, ακολουθούμενη από τη δοσολογία VKA, όπως υποδεικνύεται από τον έλεγχο του INR. Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/RAFARM και VKA, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/RAFARM

Για ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, να διακόπτεται το παρεντερικό αντιπηκτικό και να ξεκινά το Rivaroxaban/RAFARM 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορήγηση της πρώτης δόσης του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα λαμβανόταν η επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM.

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 είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας Β και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Το Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να λαμβάνεται 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/RAFARM μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο 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 μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υφιστάμενη ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων 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 ή πιθανολογούμενους οισοφαγικούς κίρσους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κλπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, κλπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, κλπ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η UFH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Ταυτόχρονη θεραπεία των CAD/PAD με ASA σε ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή οποιοδήποτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός ενός μηνός (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με ACS, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ASA μόνο ή με ASA συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη. Σε ασθενείς με CAD/PAD που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με ASA.

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

Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, 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.

Αιμορραγικός κίνδυνος

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται να χρησιμοποιείται με προσοχή σε

καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη επιπρόσθετα της μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων. 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 οδηγεί σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Παρότι η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση ρουτίνας της έκθεσης, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία 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., για υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (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), το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν 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) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) και αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs). 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 υποβάλλονται σε θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερिशύει του κινδύνου αιμορραγίας.

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και με άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσο 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

Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ACS και CAD/PAD:

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

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ανάλογα με τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. 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 που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και η 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 αντιπηκτικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως, στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs δύναται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης θρομβωτικών συμβάντων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή TIA

Ασθενείς με ACS

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

Ασθενείς με CAD/PAD

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με CAD/PAD με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός του προηγούμενου μηνός (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής PAD με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg 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 υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων ενδέχεται να είναι αυξημένος από τη μετεγχειρητική χρήση ενσωματωμένων επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος 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 του εντέρου ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές βλάβες, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το δυνητικό 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 με τη χρήση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε αυτές τις καταστάσεις. Οι αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του κατασκευαστή.

Για τη μείωση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιου/ραχιαίας) αναισθησίας ή ραχιαίας παρακέντησης, πρέπει να εξετάζεται το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική επίδραση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής επίδρασης σε κάθε ασθενή.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική επέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, το Rivaroxaban/RAFARM 2,5 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή επίδραση, οι αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται σύμφωνα με τις οδηγίες των πληροφοριών συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της επέμβασης.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει διαπιστωθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξανόμενη ηλικία ενδέχεται να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο (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, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη

πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, είναι έντονο και/ή φυσαλιδώδες), ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/RAFARM περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) 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 επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστητικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστητικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς αποβολής 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 ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορές της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 άπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται 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 τη φλουκοναζόλη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 δεδομένων με τη δρονεδαρόνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από συνδυασμένη χορήγηση ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) με ριβαροξαμπάνη (10 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε αθροιστική επίδραση στη δραστητικότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες

επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική παράταση του χρόνου ροής μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

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

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν παρουσίασε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

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

Βαρφαρίνη

Η αλλαγή 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 δοκιμασίες μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα, του PiCT, και του HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) απεικόνιζαν 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 Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη 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 συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της. Η ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό το διάτρητο (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) ενδέχεται 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 ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gr), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει καμία κύρια ισομορφή του CYP, όπως το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική 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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης αναπαραγωγικής τοξικότητας, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της ένδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι η ριβαροξαμπάνη εκκρίνεται στο γάλα. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM 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 διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη σε 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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ένδειξη	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 εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και έπειτα: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν 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 συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg, αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ASA είτε με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ASA ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ASA	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 (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (3,8%).

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

Ενδειξη	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, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ΦΘΕ σε νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης 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 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά συμβάντα 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 ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή 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 αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				

Αναιμία (συμπερ. των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπερ. του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπερ. της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (συμπερ. της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ.		

	αίματος ^A αυξημένη GGT ^A	ηπατοκυτταρικής κάκωσης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπερ. 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
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπερ. αιματοουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανή να προκαλέσει υποαιμάτωση, νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπερ. κόπωσης και εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπερ. αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				

Αιμορραγία μετά από επέμβαση (συμπερ. μετεγχειρητικής αναιμίας, και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		
---	--	--------------------------------------	--	--

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

^B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

^Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση)

* 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/RAFARM μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα, και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας 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 και/ή ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). 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 ανεξήγητη καταπληξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές απότοκοι σοβαρής αιμορραγίας, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή, 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για 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 μεγαλύτερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του 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, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την εστία της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταση), 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 τη διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια. Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση είτε ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής αναστολέα του παράγοντα Χα (andexanet alfa), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης, είτε ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), το συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει προς το παρόν πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξετάζεται η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή από ιατρό εξειδικευμένο σε διαταραχές της πήξης του αίματος (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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υφίσταται ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν 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 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 τόσο το σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΙ) 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 κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο 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 παράσχουν 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 αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα ($n=22$), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, ΙΧ και Χ) και ενός PCC 4 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, VII, ΙΧ και Χ). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τις μειώσεις των περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή μεταβολών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από ό,τι 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 επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υφίσταται ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ACS

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην πρόληψη του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με πρόσφατο ACS (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 ACS 2 TIMI 51, 15.526 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία με τρόπο 1:1:1 σε μια 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 συγχορηγήθηκαν με ASA μόνο ή με ASA συν μια θειανοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη). Ασθενείς με ACS ηλικίας κάτω των 55 ετών έπρεπε να έχουν είτε σακχαρώδη διαβήτη είτε προηγούμενο MI. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν 13 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν μέχρι σχεδόν 3 χρόνια. Το 93,2% των ασθενών έλαβε ASA ταυτόχρονα συν θεραπεία θειανοπυριδίνης και το 6,8% ASA μόνο. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, το 98,8% έλαβε κλοπιδογρέλη, το 0,9% έλαβε τικλοπιδίνη και το 0,3% έλαβε πρασουγρέλη. Οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη δόση 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 συμβάντος ACS, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης και όταν θα έπρεπε κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική θεραπεία.

Και τα δύο σχήματα ριβαροξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και των 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικά στην περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των CV συμβάντων σε ένα υπόβαθρο καθιερωμένης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Το σχήμα των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τη

θησιμότητα, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλότερη δόση είχε χαμηλότερους κινδύνους αιμορραγίας, συνεπώς, συνιστάται ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συγχρησιμοποιούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) μόνο ή με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ACS με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του CV θανάτου, του MI ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το όφελος προέκυψε από μείωση του CV θανάτου και του MI και εμφανίστηκε νωρίς, με διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον τελικό σημείο (θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια πρόσθετη αναδρομική ανάλυση έδειξε 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) μείζονα αιμορραγικά συμβάντα 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 τους παράγοντες των θανατηφόρων αιμορραγικών συμβάντων, υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινóτροπους παράγοντες και χειρουργική επέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία.

Στον Πίνακα 5, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα 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 συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας.

Ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB) και χωρίς προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/TIA αποτελούσαν το 80% του πληθυσμού της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτού του πληθυσμού ασθενών ήταν επίσης σύμφωνα με τα συνολικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{a)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.114 n (%) Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) τιμή p ^{b)}	Εικονικό φάρμακο N=5.113 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	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)} σύνολο τροποποιημένης ανάλυσης πρόθεσης για θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στο στεντ)

^{β)} έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά ανώτερο

** ονομαστικά σημαντικό

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ATLAS ACS 2 TIMI 51 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI ^{α)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=3.114 n (%) Αναλογία Κινδύνου (95% CI) τιμή p^{β)}	Εικονικό φάρμακο N=3.096 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	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)} σύνολο τροποποιημένης ανάλυσης πρόθεσης για θεραπεία (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στο στεντ)

^{β)} έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

** ονομαστικά σημαντικό

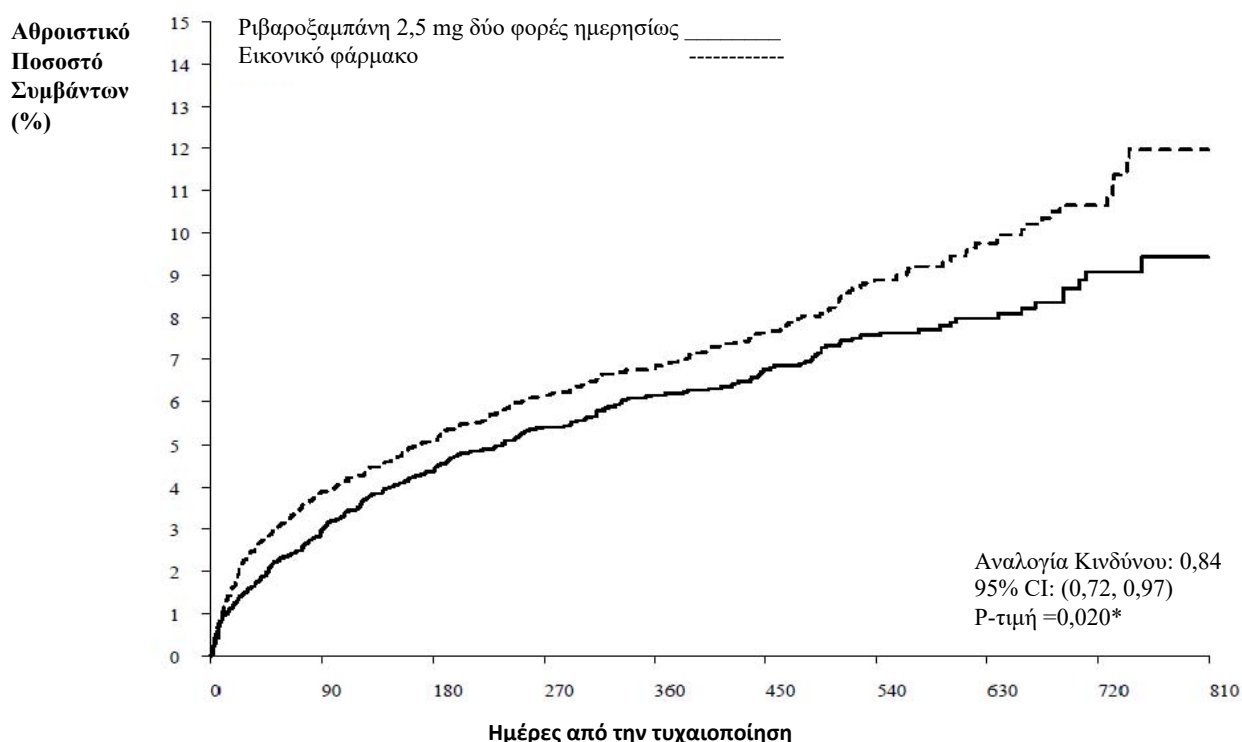
Πίνακας 6: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{α)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.115 n (%) Αναλογία Κινδύνου (95% CI) τιμή p^{β)}	Εικονικό φάρμακο N=5.125 n (%)
Μείζον αιμορραγικό συμβάν κατά TIMI μη σχετιζόμενο με CABG	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Θανατηφόρο αιμορραγικό συμβάν	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 ινóτροπους παράγοντες	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Χειρουργική επέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε περίοδο 48 ωρών	19 (0,4%)	6 (0,1%)

- α) πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία
β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank
* στατιστικά σημαντικό

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας (Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)



Αριθμός Ασθενών σε κίνδυνο

Ριβαροξαμπάνη	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Εικονικό Φάρμακο	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

Η μελέτη φάσης III COMPASS (27.395 ασθενείς, 78,0% άνδρες, 22,0% γυναίκες) κατέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης στην πρόληψη ενός σύνθετου τελικού σημείου CV θανάτου, ΜΙ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με CAD ή συμπτωματική PAD σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων. 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/ASA 100 mg άπαξ ημερησίως, σε ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως, ή ASA 100 mg άπαξ ημερησίως μόνο, και στα αντίστοιχα εικονικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με CAD είχαν πολυαγγειακή CAD και/ή προηγούμενο ΜΙ. Για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, ήταν απαραίτητη η ύπαρξη αθηροσκλήρωσης που περιλάμβανε τουλάχιστον δύο τμήματα του αγγειακού

δικτύου (συστήματος) ή τουλάχιστον δύο πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι ασθενείς με PAD είχαν προηγούμενες παρεμβάσεις, όπως χειρουργική επέμβαση παράκαμψης ή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική ή ακρωτηριασμό σκέλους ή άκρου ποδός για αρτηριακή αγγειακή νόσο ή διαλείπουσα χωλότητα με σφυροβραχίονιο δείκτη < 0,90 και/ή 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 ASA αντιαιμοπεταλιακή ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία και ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 30% ή κατηγορίας 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 ASA 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερη του ASA 100 mg, στη μείωση της κύριας σύνθετης έκβασης του CV θανάτου, του MI, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. Πίνακα 7 και Εικόνα 2).

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

Για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας, το παρατηρούμενο όφελος της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν ASA 100 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ASA 100 mg άπαξ ημερησίως είχε HR=0,89 (95% CI 0,7-1,1) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (επίπτωση: 6,3% έναντι 7,0%) και HR=0,70 (95% CI 0,6-0,8) σε ασθενείς ηλικίας <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 ηλικίας ≥ 75 ετών (5,2% έναντι 2,5%) και HR=1,53 (95% CI 1,2-1,9) σε ασθενείς ηλικίας <75 ετών (2,6% έναντι 1,7%).

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

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με CAD/ PAD ^{a)}					
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ASA 100 mg od N=9.152		ASA 100 mg od N=9.126			
	Ασθενείς με συμβάντα	KM %	Ασθενείς με συμβάντα	KM %	HR (95% CI)	τιμή p ^{b)}
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	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44, 0,76)	p = 0,00006

επεισόδιο						
- 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)	

^{a)} σύνολο ανάλυσης πρόθεσης για θεραπεία, κύριες αναλύσεις

^{β)} έναντι ASA 100 mg, τιμή p Log-Rank

* Η μείωση στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.

bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, KM %: εκτιμήσεις κατά 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 μελέτης	Ασθενείς με CAD/PAD ^{a)}		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ASA 100 mg od, N=9.152 n (Αθρ. κίνδυνος %)	ASA 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 συμβάν	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67, 3,33) p = 0,32164
- Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο (μη θανατηφόρα)	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 θανατηφόρα, 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 θανατηφόρα, 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

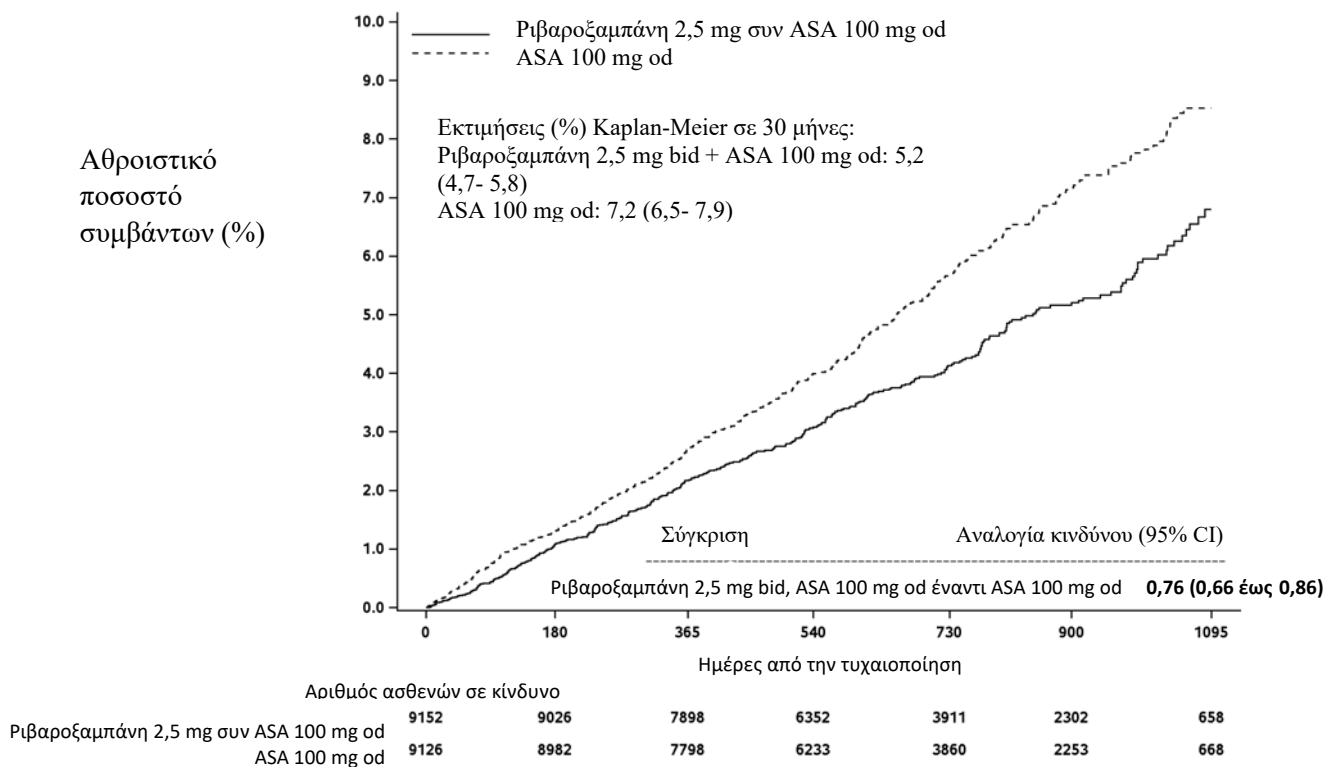
Μείζων ενδοκρανιακή αιμορραγία	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67, 2,00) p = 0,59858
--------------------------------	-----------	-----------	----------------------------------

^{a)} σύνολο ανάλυσης πρόθεσης για θεραπεία, κύριες αναλύσεις

^{b)} έναντι ASA 100 mg, τιμή p Log-Rank

bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, Αθρ. κίνδυνος: Αθροιστική επίπτωση κινδύνου (εκτιμήσεις κατά 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 PAD

Στη βασική, διπλά-τυφλή δοκιμή φάσης III **VOYAGER PAD**, 6.564 ασθενείς μετά από πρόσφατη επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής PAD, κατανεμήθηκαν τυχαία σε μια από δύο ομάδες αντιθρομβωτικής θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ASA 100 mg άπαξ ημερησίως, ή ASA 100 mg άπαξ ημερησίως, με αναλογία 1:1. Επιτράπηκε στους ασθενείς να λαμβάνουν επιπλέον την καθιερωμένη δόση κλοπιδογρέλης άπαξ ημερησίως για έως και 6 μήνες. Ο στόχος της μελέτης ήταν να καταδειχθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης συν ASA για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού 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 PAD. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με τεκμηριωμένη μετρίου βαθμού έως σοβαρή συμπτωματική αθηροσκληρωτική PAD των κάτω άκρων που αποδεικνύεται από όλα τα ακόλουθα: κλινικά (δηλ. λειτουργικοί περιορισμοί), ανατομικά (δηλ. απεικονιστικά στοιχεία PAD περιφερικά της έξω λαγόνιας αρτηρίας) και αιμοδυναμικά (σφυροβραχιόνιος δείκτης [ABI] $\leq 0,80$ ή δείκτης δακτυλικών πιέσεων [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 έχρηζαν διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για > 6

μήνες, ή οποιασδήποτε πρόσθετης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας εκτός από ASA και κλοπιδογρέλη, ή από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας, καθώς και οι ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αγγειακού 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 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 έλαβε βραχυχρόνια θεραπεία υπόβαθρου με κλοπιδογρέλη με διάμεση διάρκεια 31 ημέρες. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, η θεραπεία θα μπορούσε να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν, αλλά όχι αργότερα από 10 ημέρες μετά από μια επιτυχή κατάλληλη επέμβαση επαναγγείωσης και εφόσον είχε διασφαλιστεί η αιμόσταση.

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ASA 100 mg άπαξ 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 ASA μόνο (βλ. Πίνακα 9). Η κύρια έκβαση ασφάλειας των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI αυξήθηκε στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ASA, 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 Μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής PAD ^{a)}		
Δοσολογία Θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ASA 100 mg od N=3.286 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{γ)}	ASA 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)}*
- ΜΙ	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 ίδιου άκρου για επανεμφάνιση ισχαιμίας 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 πρόθεσης θεραπείας, κύριες αναλύσεις, κατακυρωμένο από ICAC

^{β)} σύνθετο MI, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, CV θανάτου (CV θάνατος και άγνωστη αιτία θανάτου), ALI και μείζονος ακρωτηριασμού 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 για θεραπευτική παρέμβαση (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: Ανεξάρτητη Κλινική Επιτροπή Τεκμηρίωσης

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ασφάλειας από την VOYAGER PAD φάσης III

Πληθυσμός Μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής PAD ^{α)}		
Δοσολογία Θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ASA 100 mg od N=3.256 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{β)}	ASA 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 ≥ 5 g/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)

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

^{b)} n = αριθμός συμμετεχόντων με συμβάντα, N = αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο, $\% = 100 * n/N$, $n/100p\text{-yrs}$ = λόγος του αριθμού συμμετεχόντων με παρεμπόδιση 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

CAD με καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη **COMMANDER HF** συμπεριέλαβε 5.022 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική στεφανιαία νόσο (CAD) μετά από νοσηλεία για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), οι οποίοι καταναμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε μια από τις δυο ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως ($N=2.507$) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο ($N=2.215$), αντίστοιχα. Η συνολική διάμεση διάρκεια θεραπείας της μελέτης ήταν 504 ημέρες. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν συμπτωματική ΚΑ για τουλάχιστον 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 40\%$ εντός ενός έτους από την ένταξή τους. Κατά την έναρξη, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ήταν 34% (IQR: 28%-38%) και το 53% των ατόμων ήταν κατηγορίας III ή IV κατά NYHA.

Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας (δηλ. το σύνθετο της θνησιμότητας από όλα τα αίτια, του ΜΙ, ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg bid και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με $HR=0,94$ (95% CI 0,84 – 1,05), $p=0,270$. Για τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη ριβαροξαμπάνη και στο εικονικό φάρμακο ως προς τον αριθμό των συμβάντων (ποσοστό συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη, 11,41 έναντι 11,63, HR: 0,98, 95% CI: 0,87 έως 1,10, $p=0,743$). Τα ποσοστά των συμβάντων για το ΜΙ ανά 100 ασθενείς-έτη (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 τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη ήταν 1,08 έναντι 1,62 (HR: 0,66, 95% CI: 0,47 έως 0,95, $p=0,023$). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (δηλ. το σύνθετο της θανατηφόρου αιμορραγίας ή της αιμορραγίας σε κρίσιμη θέση με δυνητικά μόνιμη αναπηρία) εμφανίστηκε σε 18 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο 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 το εικονικό φάρμακο (ποσοστό συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη: 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 CAD/PAD).

Ασθενείς με τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλοποιημένη επικύρωση τελικού σημείου, η οποία χρηματοδοτήθηκε από τον ερευνητή, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένους με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα (οι οποίοι ήταν θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού συμβάντων μεταξύ των ασθενών στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0).

Θρομβοεμβολικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα. Μείζον αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) στην ομάδα 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

για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων (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 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 τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη $C_{\max}$ της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και 10 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι τα 15 mg περίπου άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση λόγω διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση. Αυτό είναι εντονότερο σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση σίτισης. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) που κυμαίνεται από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στη $C_{\max}$ σε σύγκριση με το δισκίο 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 ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και $C_{\max}$) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολύτιμο μίγμα, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από γεύμα σε υγρή μορφή, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο.

Δεδομένου του προβλέψιμου, δόσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανόν να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις 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 συστατικό δέσμευσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ένα ήμισυ να αποβάλλεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του τμήματος μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετασχηματισμού. 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 πιο σημαντική 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 από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα, και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού 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 δόσης.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στη φαρμακοκινητική 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 (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου ήταν αυξημένη κατά 2,6 φορές. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Υπήρξε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα 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 ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) ήταν αυξημένες κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0, αντίστοιχα σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δεν 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 σε ασθενείς

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

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης 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 σε γενικές γραμμές 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 σύμφωνα 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 η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ACS και CAD/PAD σε 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 εφάπαξ δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην υπερβολικά μεγάλη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα που σχετίζεται 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) και αυξημένη επίπτωση κοινών δυσπλασιών, καθώς και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου (Opadry Yellow 03F12967):

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες από Aluminium//PVC/PVDC σε κουτιά των 28, 30, 56 ή 196 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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 περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε μειωμένη έκθεση στη δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων των 2,5 mg.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:
Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/RAFARM 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 72,365 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου $8,1 \pm 0,2$ mm) με χαραγμένη την ένδειξη "10" στη μία πλευρά.

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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες. (Βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ.)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ριβαροξαμπάνης λαμβανόμενα 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 εξατομικευμένο κίνδυνο του ασθενή 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 παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Rivaroxaban/RAFARM αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με λήψη άπαξ ημερησίως όπως προηγουμένως.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως σε εκείνους με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν αναπτύξει επανεμφάνιση ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε παρατεταμένη πρόληψη με Rivaroxaban/RAFARM 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Rivaroxaban/RAFARM 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1-21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και έπειτα	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της επανεμφάνισης 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 αλλαγή της δόσης από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης της θεραπείας των πρώτων 4 εβδομάδων με Rivaroxaban/RAFARM 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/RAFARM αμέσως για να διασφαλιστεί η λήψη 30 mg Rivaroxaban/RAFARM την ημέρα. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική λήψη 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/RAFARM αμέσως, και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την άπαξ ημερησίως λήψη, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (VKA) στο Rivaroxaban/RAFARM

Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης, η θεραπεία με VKA πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM όταν η τιμή INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά την αλλαγή ασθενών από VKA στο Rivaroxaban/RAFARM, οι τιμές της Διεθνούς

Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Rivaroxaban/RAFARM. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/RAFARM και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/RAFARM δύναται να συμβάλλει σε αυξημένη τιμή INR.

Κατά την αλλαγή ασθενών από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, οι VKA πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η καθιερωμένη αρχική δοσολογία των VKA ακολουθούμενη από τη δοσολογία VKA, όπως υποδεικνύεται από τον έλεγχο του INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/RAFARM και VKA, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/RAFARM

Για ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, να διακόπτεται το παρεντερικό αντιπηκτικό και να ξεκινά το Rivaroxaban/RAFARM 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορήγηση της πρώτης δόσης του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα λαμβανόταν η επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM.

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 είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με 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 ασθενή για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου επανεμφάνισης της ΠΕ και της ΕΒΦΘ, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης 10 mg σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM 10 mg δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Rivaroxaban/RAFARM των 10 mg 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/RAFARM 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/RAFARM 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 μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υφιστάμενη ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων 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 ή πιθανολογούμενους οισοφαγικούς κισσούς, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κλπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, κλπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, κλπ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η UFH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (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.

Αιμορραγικός κίνδυνος

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

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, διατρέχουν 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/RAFARM για πρόληψη της ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνεται 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 οδηγεί σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Παρότι η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση ρουτίνας της έκθεσης, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία 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., για υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (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), το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν 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) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp και συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετικό βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο),

το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) και αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs). 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 άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσο 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 υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ανάλογα με τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. 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 που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και η 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 αντιπηκτικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως, στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs δύναται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης θρομβωτικών συμβάντων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης 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 ΠΕ ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Rivaroxaban/RAFARM 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, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν 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 υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων ενδέχεται να είναι αυξημένος από τη μετεγχειρητική χρήση ενσωματωμένων επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος 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 του εντέρου ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές βλάβες, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το δυνητικό όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Για τη μείωση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιου/ραχιαίας) αναισθησίας ή ραχιαίας παρακέντησης, πρέπει να εξετάζεται το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική επίδραση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πριν την αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

Εάν συμβεί τραυματική παρακέντηση, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική επέμβαση πέραν της εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, το Rivaroxaban/RAFARM 10 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, 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 επέμβασης.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει διαπιστωθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξανόμενη ηλικία ενδέχεται να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο (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, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, είναι έντονο και/ή φυσαλιδώδες), ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/RAFARM περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να

λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) 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 επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη 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 αποβολής 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 ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορές της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 άπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται 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 τη φλουκοναζόλη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 δεδομένων με τη δρονεδαρόνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική παράταση του χρόνου ροής μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

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

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν παρουσίασε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

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

Βαρφαρίνη

Η αλλαγή 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 δοκιμασίες μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Xa, του PiCT, και του HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη.

Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) απεικόνιζαν 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 Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη 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 συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της. Η ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό το διάτρητο (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) ενδέχεται 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 ταυτόχρονες 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 καμία κύρια ισομορφή του CYP, όπως το CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική 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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης αναπαραγωγικής τοξικότητας, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της ένδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι η ριβαροξαμπάνη εκκρίνεται στο γάλα. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM 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 διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη σε 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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ένδειξη	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 εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και έπειτα: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν 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 συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg, αντιστοίχως, συγχρηγούμενα είτε με ASA είτε με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg συγχρηγούμενα με ASA ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχρηγούμενα με ASA	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 (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (3,8%).

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

Ενδειξη	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, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ΦΘΕ σε νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης 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 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά συμβάντα 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 ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπερ. των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπερ. του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπερ. της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ήωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (συμπερ. της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ήπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος ^A , αυξημένη GGT ^A	Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής κάκωσης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				

Κνησμός (συμπερ. 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
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπερ. αιματοουρίας και μηννορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανή να προκαλέσει υποαιμάτωση, νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπερ. κόπωσης και εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπερ. αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά από επέμβαση (συμπερ. μετεγχειρητικής αναιμίας, και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

^A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εκλεκτική χειρουργική

επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

^B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

^Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση)

* 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/RAFARM μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα, και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας 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 και/ή ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). 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 ανεξήγητη καταπληξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές απότοκοι σοβαρής αιμορραγίας, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή, 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για 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 μεγαλύτερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του 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, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η

ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την εστία 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 τη διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια. Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση είτε ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής αναστολέα του παράγοντα Χα (andexanet alfa), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης, είτε ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), το συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει προς το παρόν πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξετάζεται η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή από ιατρό εξειδικευμένο σε διαταραχές της πήξης του αίματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειακή 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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υφίσταται ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμησης 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 τόσο το σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΙ) 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 κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο 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 παράσχουν 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 υποβάλλονταν 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 τη χειρουργική επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα). Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα ($n=22$), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, ΙΧ και Χ) και ενός PCC 4 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, VII, ΙΧ και Χ). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τις μειώσεις των περίπου 3,5 δευτερολέπτων που

παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή μεταβολών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από ό,τι 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 επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υφίσταται ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην πρόληψη των ΦΘΕ, δηλ. εγγύς και περιφερική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονταν 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 διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ, το πρόγραμμα RECORD. Η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως (od) που ξεκίνησε όχι νωρίτερα από 6 ώρες μετεγχειρητικά, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως που ξεκίνησε 12 ώρες προεγχειρητικά.

Και στις τρεις μελέτες φάσης ΙΙΙ (βλ. πίνακα 4), η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το ποσοστό των συνολικών ΦΘΕ (οποιαδήποτε φλεβογραφικά ανιχνευόμενη ή συμπτωματική ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος) και των μείζονων ΦΘΕ (εγγύς ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ), τα προκαθορισμένα κύρια και μείζονα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, και στις τρεις μελέτες, το ποσοστό των συμπτωματικών ΦΘΕ (συμπτωματική ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρα ΠΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ) ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενοξαπαρίνη.

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

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

	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		
Δόση και διάρκεια θεραπείας μετά από τη χειρουργική επέμβαση	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40 mg od	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40 mg od	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40 mg od	p
	35 ± 4 ημέρες	35 ± 4 ημέρες		35 ± 4 ημέρες	12 ± 2 ημέρες		12 ± 2 ημέρες	12 ± 2 ημέρες	
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 μειζόνων 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 διεξαχθεί σε 17.413 ασθενείς που υποβάλλονταν σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος, μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XAMOS) ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με άλλες φαρμακολογικές ουσίες θρομβοπροφύλαξης (καθιερωμένη θεραπεία) υπό πραγματικές συνθήκες. Στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (n=8.778) παρουσιάστηκε συμπτωματική ΦΘΕ σε 57 ασθενείς (0,6%) και σε 88 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας (n=8.635, HR 0,63, 95% CI 0,43-0,91), πληθυσμός ασφάλειας). Μείζον αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 35 (0,4%) και σε 29 (0,3%) ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης και στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας (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, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης.

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 διεξήχθη μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική διάρκεια της συνδυασμένης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτή 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. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία ΠΕ για τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

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

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα αποτελείτο από ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι οι τιμές 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 επανεμφάνισης 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. 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν 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 επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρας ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ, οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας, μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρας ΠΕ ή της

μη θανατηφόρας συμπτωματικής επανεμφάνισης 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). 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως και 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 5), καταδείχθηκε ότι η ριβαροξαμπάνη είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα), Αναλογία Κινδύνου (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (έλεγχος για ανωτερότητα)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,67 (95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή p , $p=0,027$ υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών, και 55,4%, 60,1%, και 62,8% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), καθώς και για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), 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	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{b)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (ανωτερότητα)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 6), καταδείχθηκε ότι η ριβαροξαμπάνη είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα),

HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,849 ((95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική τιμή p, p= 0,275). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών, και 57%, 62%, και 65% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ (p=0,082 για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) από ό,τι στην ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η επίπτωση για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα των ενοξαπαρίνης/VKA (2,2% (52/2405)) με HR 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 ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (<0.1%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{α)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{β)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* p < 0,0026 (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση της έκβασης των μελετών 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 ΕΒΦΘ ή ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)

Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 ($<0,1\%$)	2 ($<0,1\%$)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{β)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75), HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 8), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για τις κύριες και τις δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), υπήρξε ένα μη 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 (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) 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 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της επανεμφάνισης της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 6 ή 12 μήνες N=602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

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

Στη μελέτη Einstein Choice (Πίνακας 9), 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης ήταν και τα δύο ανώτερα των 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης 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 την πρόληψη επανεμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127	ASA 100 mg άπαξ ημερησίως N=1.131
Διάρκεια διάρκεια θεραπείας [ενδοετηριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστική)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της επανεμφάνισης ΦΘΕ, της μείζονος 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 θεραπεία στην κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας, της επανεμφάνισης ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρξαν διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης χρησιμοποιήθηκε για την προσαρμογή των μετρούμενων βασικών διαφορών κατά την ένταξη, αλλά υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί, παρ' όλα αυτά, να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Τα προσαρμοσμένα HRs για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, για επανεμφάνιση ΦΘΕ και για 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 κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική μελέτη, με περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματική/κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στη Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 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 του ουρογεννητικού συστήματος και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς με τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλοποιημένη επικύρωση τελικού σημείου, η οποία χρηματοδοτήθηκε από τον ερευνητή, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένους με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα (οι οποίοι ήταν θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού συμβάντων μεταξύ των ασθενών στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0 - 3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) στην ομάδα 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 για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων (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 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 τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και 10 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι τα 15 mg περίπου άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση λόγω διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση. Αυτό είναι εντονότερο σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση σίτισης. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) που κυμαίνεται από 30% έως 40%, εκτός από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και την επόμενη ημέρα όπου η διακύμανση στην έκθεση είναι υψηλή (70%).

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στη C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο 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 ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

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 γεύμα σε υγρή μορφή, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανόν να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις 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 συστατικό δέσμευσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ένα ήμισυ να αποβάλλεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του τμήματος μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετασχηματισμού. 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 πιο σημαντική 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 από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα, και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού 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 δόσης.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στη φαρμακοκινητική 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 (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση

AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου ήταν αυξημένη κατά 2,6 φορές. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Υπήρξε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα 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 ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) ήταν αυξημένες κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0, αντίστοιχα σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δεν 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 σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη της ΦΘΕ 10 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων) ήταν 101 (7 - 273) και 14 (4 - 51) mcg/l, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης 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 σε γενικές γραμμές 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 σύμφωνα 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 η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ σε 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 εφάπαξ δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην υπερβολικά μεγάλη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα που σχετίζεται με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή-νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοιχτόχρωμα στίγματα) και αυξημένη επίπτωση κοινών δυσπλασιών, καθώς και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Νάτριο λαουρυλοθειικό
Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υπρομελλόζη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου (Opadry II Pink 33G34170):

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τριακετίνη
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες από φύλλο Aluminium//PVC/PVDC σε κουτιά των 5, 10, ή 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τύπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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 απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε μειωμένη έκθεση στη δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων 10 mg.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:
Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/RAFARM 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,63 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου $6,1 \pm 0,2$ mm) με χαραγμένη την ένδειξη "15" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες. (Βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες της 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/RAFARM πρέπει να συνεχίζεται μακροπρόθεσμα, εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως σε εκείνους με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν αναπτύξει επανεμφάνιση ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε παρατεταμένη πρόληψη με Rivaroxaban/RAFARM 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Rivaroxaban/RAFARM 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και έπειτα	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της επανεμφάνισης 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 αλλαγή της δόσης από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης της θεραπείας των πρώτων 4 εβδομάδων με Rivaroxaban/RAFARM 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/RAFARM αμέσως για να διασφαλιστεί η λήψη 30 mg Rivaroxaban/RAFARM την ημέρα. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική λήψη 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/RAFARM αμέσως, και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την άπαξ ημερησίως λήψη, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται 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 Rivaroxaban/RAFARM σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών θα πρέπει να ξεκινά 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 μια δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο:
συνιστάται μια δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg, υπάρχουν προϊόντα σε άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί η διατήρηση της θεραπευτικής δόσης. 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 παραταθεί 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 από τη συνέχιση της θεραπείας μετά από 3 μήνες πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο επανεμφάνισης της θρόμβωσης έναντι του δυνητικού κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό μετά την παρατήρησή της, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, ο ασθενής θα πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση, όπως έχει συνταγογραφηθεί. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από Ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA) στο Rivaroxaban/RAFARM

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM όταν η τιμή της 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 επανεμφάνισης σε παιδιατρικούς ασθενείς:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM όταν η τιμή INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά την αλλαγή ασθενών από VKA στο Rivaroxaban/RAFARM, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Rivaroxaban/RAFARM. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/RAFARM και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/RAFARM δύναται να συμβάλλει σε αυξημένη τιμή INR.

Κατά την αλλαγή ασθενών από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, οι VKA πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η καθιερωμένη αρχική δοσολογία των VKA, ακολουθούμενη από τη δοσολογία VKA, όπως υποδεικνύεται από τον έλεγχο του INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/RAFARM και VKA, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα παιδιά που μεταβαίνουν από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, πρέπει να συνεχίσουν το Rivaroxaban/RAFARM για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης,

θα πρέπει να λαμβάνεται INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Η συγχορήγηση του Rivaroxaban/RAFARM και των VKA συνιστάται να συνεχίζεται έως ότου ο INR είναι $\geq 2,0$. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. πιο πάνω και παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/RAFARM

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, να διακόπτεται το παρεντερικό αντιπηκτικό και να ξεκινά το Rivaroxaban/RAFARM 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Διακόψτε το Rivaroxaban/RAFARM και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα λαμβανόταν η επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM.

Ειδικό πληθυσμό

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 είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν 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 συστηματικής 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 επανεμφάνισης 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 ασθενή για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου επανεμφάνισης της ΠΕ και της ΕΒΦΘ, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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 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/RAFARM δεν συνιστάται, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας Β και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Φύλο

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

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Το Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.

Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διωισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (TEE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 ώρες πριν την καρδιοανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτικότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Για όλους τους ασθενείς, πριν την καρδιοανάταξη πρέπει να αναζητείται επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Rivaroxaban/RAFARM όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιπηκτική θεραπεία 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 των 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως (ή των 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαυση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min] επιπρόσθετα σε έναν αναστολέα του P2Y₁₂ για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής 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 τεκμηριωθεί στην ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Rivaroxaban/RAFARM των 15 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Rivaroxaban/RAFARM 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή. Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Παιδιά και έφηβοι με βάρος από 30 kg έως 50 kg

Το Rivaroxaban/RAFARM είναι για από του στόματος χρήση.

Στον ασθενή πρέπει να δίνεται η συμβουλή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει έμετο εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, πρέπει να χορηγηθεί νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει έμετο σε περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια να δοθεί ένα μέρος της δόσης του δισκίου.

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα.

Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις των 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές θα μπορούσαν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο των 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και χορηγώντας από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί 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 μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υφιστάμενη ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων 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 ή πιθανολογούμενους οισοφαγικούς κιστούς, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κλπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, κλπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, κλπ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η UFH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (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.

Αιμορραγικός κίνδυνος

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

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσαν να έχουν αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, διατρέχουν 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 οδηγεί σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Παρότι η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση ρουτίνας της έκθεσης, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία 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 χειρουργική επέμβαση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται 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), το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Rivaroxaban/RAFARM 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/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr και συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετικό 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 ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά

προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs). 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 άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσο 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 υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ανάλογα με τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. 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 νεοπλασμάτα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και η 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 αντιπηκτικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως, στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs δύναται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης θρομβωτικών συμβάντων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές 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 διαθέσιμα δεδομένα για τέτοιους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν 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 υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων ενδέχεται να είναι αυξημένος από τη μετεγχειρητική χρήση ενσωματωμένων επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος 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 του εντέρου ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές βλάβες, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το δυνητικό 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 με τη χρήση ριβαροξαμπάνης 15 mg σε αυτές τις καταστάσεις.

Για τη μείωση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιου/ραχιαίας) αναισθησίας ή ραχιαίας παρακέντησης, πρέπει να εξετάζεται το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική επίδραση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής επίδρασης σε κάθε ασθενή και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον επείγοντα χαρακτήρα μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

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

Εάν συμβεί τραυματική παρακέντηση, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική επέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, το Rivaroxaban/RAFARM 15 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, 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 επέμβασης.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει διαπιστωθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξανόμενη ηλικία ενδέχεται να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο (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, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων

εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, είναι έντονο και/ή φυσαλιδώδες), ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/RAFARM περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Τα παρακάτω αναφερόμενα δεδομένα αλληλεπίδρασης ελήφθησαν σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) 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 επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη 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 αποβολής 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 ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορές της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 άπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται 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 τη φλουκοναζόλη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 δεδομένων με τη δρονεδαρόνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική παράταση του χρόνου ροής μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

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

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν παρουσίασε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

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

Βαρφαρίνη

Η αλλαγή 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 δοκιμασίες μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα, του PiCT και του HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) απεικόνιζαν 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 Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη 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 συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της. Η ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό το διάτρητο (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) ενδέχεται 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 ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gr), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει καμία κύρια ισομορφή 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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης αναπαραγωγικής τοξικότητας, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της ένδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι η ριβαροξαμπάνη εκκρίνεται στο γάλα. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM 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 διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη σε 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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ένδειξη	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 εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και έπειτα: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν 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 συμβάντων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS)	10.225	5 mg ή 10 mg, αντιστοίχως, συγχωρηγούμενα είτε με ASA είτε με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg συγχωρηγούμενα με ASA ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχωρηγούμενα με ASA	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 (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (3,8%).

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

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, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης 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 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά συμβάντα 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 ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή 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 αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπερ. των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπερ. του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				

Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπερ. της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (συμπερ. της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^Α , διάρροια, έμετος ^Α	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος ^Α αυξημένη GGT ^Α	Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής κάκωσης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπερ. 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	Αιμάθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπερ. αιματουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανή να προκαλέσει υποαιμάτωση, νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπερ. κόπωσης και εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπερ. αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά από επέμβαση (συμπερ. μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

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

^B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

^Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση)

* 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/RAFARM μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα, και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της

αιμορραγίας»). Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κοιλιακής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας 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 και/ή ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). 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 ανεξήγητη καταπληξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές απότοκοι σοβαρής αιμορραγίας, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή, 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 στα δεδομένα ασφάλειας από δύο μελέτες φάσης II και μία μελέτη φάσης III ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια 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 αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των ενηλίκων και σταθερό σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, παρότι 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 της χολερυθρίνης (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, παρατηρήθηκε μηνορραγία στο 6,6% (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία, όπως παρατηρήθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό, ήταν συχνή (4,6%) στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg σε ενήλικες. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για 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 μεγαλύτερες σε ενήλικες, ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης για τους ενήλικες, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του 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, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες σε ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στα παιδιά, όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση προσεγγίσεων φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK), είναι μικρότερος (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την εστία 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 τη διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση είτε ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής αναστολέα του παράγοντα Xa (andexanet alfa), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης, είτε ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), το συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει προς το παρόν πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξετάζεται η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή από ιατρό εξειδικευμένο σε διαταραχές της πήξης του αίματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειική 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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υφίσταται ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν 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 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 τόσο το σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΙ) 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 κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο 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 παράσχουν 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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης επίδρασης) 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 για τα 15 mg δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν 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 κοιλική μαρμαρυγή που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης επίδρασης) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 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 έλαβαν θεραπεία με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n=22), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, ΙΧ και Χ) και ενός PCC 4 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, VII, ΙΧ και Χ). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τις μειώσεις των περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή μεταβολών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από ό,τι 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 επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υφίσταται ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), το aPTT, και η δοκιμασία anti-Xa (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) παρουσιάζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Xa και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι γραμμική με κλίση κοντά

στο 1. Μπορεί να εμφανιστούν μεμονωμένες αποκλίσεις με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές anti-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. 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 μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Xa σε mcg/l (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης όταν χρησιμοποιείται η δοκιμασία anti-Xa για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά. Δεν έχει καθοριστεί κατώτατο όριο για συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς κατανεμήθηκαν είτε σε 20 mg ριβαροξαμπάνης 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 σε θεραπεία ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες.

Το 34,9% των ασθενών έλαβε θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 11,4% έλαβε θεραπεία με αντιαρρυθμικά κατηγορίας III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό θεραπείας, εμφανίστηκε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή σε 188 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (1,71% ανά έτος) και σε 241 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,16% ανά έτος) (HR 0,79, 95% CI 0,66-0,96, $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με την πρόθεση για θεραπεία (ITT), προέκυψαν πρωτεύοντα συμβάντα σε 269 που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (2,12% ανά έτος) και σε 306 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,42% ανά έτος) (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 στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία εμφανίζονται στον Πίνακα 4. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο στο 55% του χρόνου (διάμεσος, 58%, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 43 έως 71). Η επίδραση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε μεταξύ των επιπέδων TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τεταρτημόρια ($P = 0,74$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τεταρτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, η Αναλογία Κινδύνου (HR) με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95% CI 0,49 – 1,12).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα και μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα) 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 την ITT σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή
-------------------	--

Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR- στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	HR (95% CI) τιμή p, έλεγχος για ανωτερότητα
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός 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 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
Συστηματική εμβολή εκτός 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 ^(a)		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR- στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	HR (95% CI) τιμή p
Μείζονα και μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	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
Μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα	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

^{a)} Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπροσθέτως της μελέτης φάσης III ROCKET AF, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XANTUS) με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών συμβάντων και της μείζονος αιμορραγίας. Εντάχθηκαν 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην κλινική πρακτική. Η μέση βαθμολογία κατά την κλίμακα CHADS2 ήταν 1,9 και κατά την κλίμακα HAS-BLED ήταν 2,0 στη μελέτη XANTUS, σε σύγκριση με μια μέση βαθμολογία CHADS2 και HAS-BLED 3,5 και 2,8 στην ROCKET AF, αντίστοιχα. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 ασθενείς-έτη και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αυτές οι παρατηρήσεις στην 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 του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 ασθενείς-έτη. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 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 του ουρογεννητικού συστήματος και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) διεξήχθη σε 1.504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς και με προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, προγραμματισμένους για καρδιοανάταξη, ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με VKA προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιήθηκαν 2:1), για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία 1-5 ημερών) ή συμβατική καρδιοανάταξη (προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία τουλάχιστον τριών εβδομάδων). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ,

έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) συνέβη σε 5 (0,5%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα των VKA (n = 492, RR 0,50, 95% CI 0,15 - 1,73, πληθυσμός τροποποιημένης ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζων αιμορραγία) συνέβη σε 6 (0,6%) και σε 4 (0,8%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 988) και στην ομάδα των VKA (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95% CI 0,21 - 2,67, πληθυσμός ασφάλειας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας ριβαροξαμπάνης και VKA στο πλαίσιο της καρδιοανάταξης.

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

Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent για πρωτοπαθή αθηροσκληρωτική νόσο για να συγκριθεί η ασφάλεια δύο σχημάτων ριβαροξαμπάνης και ενός σχήματος VKA. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα 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 άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30- 49 ml/min) συν έναν αναστολέα του P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλ. κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενα από ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση VKA συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενα από προσαρμοσμένη δόση VKA συν χαμηλή δόση ASA.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, τα κλινικά σημαντικά συμβάντα 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 αγγειακού 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 σχήματα ριβαροξαμπάνης έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών συμβάντων αιμορραγίας σε σύγκριση με το σχήμα VKA 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 συμβάντων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης.

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 διεξήχθη μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική διάρκεια της συνδυασμένης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτή 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. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία ΠΕ για τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

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

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα αποτελείτο από ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι οι τιμές 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 επανεμφάνισης 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. 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν 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 επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρας ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας, μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρας ΠΕ ή της μη θανατηφόρας συμπτωματικής επανεμφάνισης 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). 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως και 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα), HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (έλεγχος για ανωτερότητα)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,67 (95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή p , $p=0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών, και 55,4%, 60,1%, και 62,8% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), καθώς και για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), 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	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^{α)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{β)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (ανωτερότητα)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7), καταδείχθηκε ότι η ριβαροξαμπάνη είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα), HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική τιμή p , $p=0,275$). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών, και 57%, 62%, και 65% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ ($p=0,082$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) από ό,τι στην ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η επίπτωση για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα των ενοξαπαρίνης/VKA (2,2% (52/2405)) με HR 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 ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)

Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{b)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση της έκβασης των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

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

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (<0,1)	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{b)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75), HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για τις κύριες και τις δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), υπήρξε ένα μη 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 (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) 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 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της επανεμφάνισης της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 6 ή 12 μήνες N=602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

*p < 0,0001 (ανωτερότητα), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10), 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης ήταν και τα δύο ανώτερα των 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης 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 την πρόληψη επανεμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127	ASA 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 επανεμφάνιση ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)

Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστική)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της επανεμφάνισης ΦΘΕ, της μείζονος 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 θεραπεία στην κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας, της επανεμφάνισης ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης χρησιμοποιήθηκε για την προσαρμογή των μετρούμενων βασικών διαφορών κατά την ένταξη, αλλά υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί, παρ' όλα αυτά, να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Τα προσαρμοσμένα HRs για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, για επανεμφάνιση της ΦΘΕ και για 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 κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική μελέτη, με περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματική/κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στη Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 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 του ουρογεννητικού συστήματος και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Συνολικά 727 παιδιά με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων τα 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού. Η προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος δοσολογία σε ασθενείς από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών είχε ως αποτέλεσμα έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως, όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη φάσης III EINSTEIN Junior ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισημάνσης 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.

Ο δείκτης ΦΘΕ ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE, 90/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των κόλπων (CVST, 74/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), είτε ως όλες οι άλλες, συμπεριλαμβανομένων της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE, 171/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 84/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση του δείκτη θρόμβωσης 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 ηλικίας < 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 προκλήθηκε από επίμονους, παροδικούς, ή τόσο επίμονους όσο 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 στο σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε της ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνες, VKA) για μια κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, επαναλήφθηκε η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία ελήφθη κατά την έναρξη της μελέτης, εφόσον ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης θα μπορούσε να διακοπεί σε αυτό το σημείο, ή κατά την κρίση του ερευνητή να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά ηλικίας < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ. Η πρωταρχική έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο σημείο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατακυρώθηκαν κεντρικά από ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη ως προς την κατανομή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Επανεμφάνιση ΦΘΕ εμφανίστηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 5 από τους 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από τους 329 (3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από τους 162 ασθενείς (1,9%) που έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 7 από τους 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του φορτίου του θρόμβου στην επαναληπτική απεικόνιση σημειώθηκε σε 128 από τους 335 ασθενείς με τη θεραπεία ριβαροξαμπάνης και σε 43 από τους 165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρξαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που προκλήθηκε από τη 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*
--------	-------------------------	------------------------------

Επανεμφάνιση ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Σύνθετο σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση 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 σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή κατά την 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 σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα 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 σημείο: 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 θεραπεία που προκαλεί αιμορραγίες	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

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

Ασθενείς με τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλοποιημένη επικύρωση τελικού σημείου, η οποία χρηματοδοτήθηκε από τον ερευνητή, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένους με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα (οι οποίοι ήταν θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης Ι). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού συμβάντων μεταξύ των ασθενών στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) στην ομάδα 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 για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν από ενήλικες.

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 τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.

Λόγω μειωμένης έκτασης απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66%. Όταν δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39% σε σύγκριση με τη λήψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδεικνύει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι τα 15 mg περίπου άπαξ ημερησίως σε 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 περιορισμένη απορρόφηση λόγω διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση.

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

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στη C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο 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 ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν το δισκίο ή το πόσιμο εναιώρημα ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σίτιση ή τη λήψη τροφής και με μια συνήθη ποσότητα υγρού, ώστε να διασφαλίζεται η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά την από του στόματος χορήγηση ως δισκίο ή κοκκία για το σκεύασμα του πόσιμου εναιωρήματος στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στην έκταση απορρόφησης μεταξύ του δισκίου και των κοκκίων για το σκεύασμα του πόσιμου εναιωρήματος. 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), γεγονός που υποδηλώνει 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 πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό δέσμευσης. 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 (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 L για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ένα ήμισυ να αποβάλλεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του τμήματος μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετασχηματισμού. 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 πιο σημαντική 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 από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα, και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής 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 (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές για τους χρόνους ημίσειας ζωής 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 έως 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5-< 2 ετών και κάτω του 0,5 έτους, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού 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 δόσης.

Σε παιδιά, η ριβαροξαμπάνη χορηγείται 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 σχετικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφυλετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ των παιδιών από την Ιαπωνία, την Κίνα ή την Ασία εκτός Ιαπωνίας και Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στη φαρμακοκινητική 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 (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου ήταν αυξημένη κατά 2,6 φορές. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες, υπήρξε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα 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 ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) ήταν αυξημένες κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 δέσμησης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δεν 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).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ή μεγαλύτερα 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 τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων) 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 γεωμετρικοί μέσοι των συγκεντρώσεων (διάστημα 90%) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης, συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (διάστημα 90%)) των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση (mcg/l) ανά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
o.d.	N	12 - < 18 ετών	N	6 -< 12 ετών				
2,5-4h μετά	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h μετά	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 ετών	N	2 -< 6 ετών	N	0,5 -< 2 ετών		
2,5-4h μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	δ.υ.		
10-16h μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	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 έτους
0,5-3h μετά	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h μετά	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = 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).

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης 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 δραστηρότητας του παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο Emax. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής σε γενικές γραμμές 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 σύμφωνα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης του

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλική 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 εφάπαξ δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

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

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα που σχετίζεται 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) και αυξημένη επίπτωση κοινών δυσπλασιών, καθώς και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους με διάρκεια θεραπείας έως και 3 μήνες, ξεκινώντας από την 4η μεταγεννητική ημέρα, και έδειξε μη σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοξικότητας ειδικά για τα όργανα-στόχους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου (Opadry II Pink 33G240024):

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τριακετίνη

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες από φύλλο Aluminium//PVC/PVDC σε κουτιά των 10, 14, 28, 42, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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 απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε μειωμένη έκθεση στη δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6776550-1

Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 62176/12-06-2020

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12-06-2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2023

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivaroxaban/RAFARM 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 42,17 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Καφέ-κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διαμέτρου $7,1 \pm 0,2$ mm) με χαραγμένη την ένδειξη "20" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες. (Βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους περισσότερο από 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες της 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/RAFARM πρέπει να συνεχίζεται μακροπρόθεσμα, εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως σε εκείνους με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν αναπτύξει επανεμφάνιση ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε παρατεταμένη πρόληψη με Rivaroxaban/RAFARM 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Rivaroxaban/RAFARM 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 επανεμφάνισης ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και έπειτα	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της επανεμφάνισης 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 αλλαγή της δόσης από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης της θεραπείας των πρώτων 4 εβδομάδων με Rivaroxaban/RAFARM 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/RAFARM αμέσως για να διασφαλιστεί η λήψη 30 mg Rivaroxaban/RAFARM την ημέρα. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική λήψη 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/RAFARM αμέσως, και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την άπαξ ημερησίως λήψη, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται 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 Rivaroxaban/RAFARM σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών θα πρέπει να ξεκινά 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 50 kg ή περισσότερο:
συνιστάται μια δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg:
συνιστάται μια δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg, υπάρχουν προϊόντα σε άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί η διατήρηση της θεραπευτικής δόσης. 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 παραταθεί 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 από τη συνέχιση της θεραπείας μετά από 3 μήνες πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο επανεμφάνισης της θρόμβωσης έναντι του δυνητικού κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό μετά την παρατήρησή της, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, ο ασθενής θα πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση, όπως έχει συνταγογραφηθεί. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από Ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA) στο Rivaroxaban/RAFARM

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM όταν η τιμή της 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 επανεμφάνισης σε παιδιατρικούς ασθενείς:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM όταν η τιμή INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά την αλλαγή ασθενών από VKA στο Rivaroxaban/RAFARM, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Rivaroxaban/RAFARM. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/RAFARM και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/RAFARM δύναται να συμβάλλει σε αυξημένη τιμή INR.

Κατά την αλλαγή ασθενών από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, οι VKA πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η καθιερωμένη αρχική δοσολογία των VKA, ακολουθούμενη από τη δοσολογία VKA, όπως υποδεικνύεται από τον έλεγχο του INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Rivaroxaban/RAFARM και VKA, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα παιδιά που μεταβαίνουν από το Rivaroxaban/RAFARM σε VKA, πρέπει να συνεχίσουν το Rivaroxaban/RAFARM για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης,

θα πρέπει να λαμβάνεται INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Η συγχορήγηση του Rivaroxaban/RAFARM και των VKA συνιστάται να συνεχίζεται έως ότου ο INR είναι $\geq 2,0$. Όταν το Rivaroxaban/RAFARM διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να διενεργείται αξιόπιστα 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. πιο πάνω και παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivaroxaban/RAFARM

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, να διακόπτεται το παρεντερικό αντιπηκτικό και να ξεκινά το Rivaroxaban/RAFARM 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Rivaroxaban/RAFARM σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Διακόψτε το Rivaroxaban/RAFARM και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα λαμβανόταν η επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM.

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 είναι σημαντικά αυξημένες. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν 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 συστηματικής 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 επανεμφάνισης 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 ασθενή για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου επανεμφάνισης της ΠΕ και της ΕΒΦΘ, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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 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/RAFARM δεν συνιστάται, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας Β και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Φύλο

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

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Το Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.

Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διωισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (TEE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 ώρες πριν την καρδιοανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτικότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Για όλους τους ασθενείς, πριν την καρδιοανάταξη πρέπει να αναζητείται επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Rivaroxaban/RAFARM όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιπηκτική θεραπεία 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 των 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως (ή των 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαυση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min] επιπρόσθετα σε έναν αναστολέα του P2Y₁₂ για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής 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 τεκμηριωθεί στην ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Rivaroxaban/RAFARM των 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολύτρυπο μίγμα αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Rivaroxaban/RAFARM 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή. Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Παιδιά και έφηβοι με βάρος περισσότερο από 50 kg

Το Rivaroxaban/RAFARM είναι για από του στόματος χρήση.

Στον ασθενή πρέπει να δίνεται η συμβουλή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει έμετο εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, πρέπει να χορηγηθεί νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει έμετο σε περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια να δοθεί ένα μέρος της δόσης του δισκίου.

Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα.

Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις των 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές θα μπορούσαν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο των 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και χορηγώντας από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί 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 μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υφιστάμενη ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων 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 ή πιθανολογούμενους οισοφαγικούς κισσούς, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κλπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, κλπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, κλπ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η UFH δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (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.

Αιμορραγικός κίνδυνος

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

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσαν να έχουν αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, διατρέχουν 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 οδηγεί σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Παρότι η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση ρουτίνας της έκθεσης, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία 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 χειρουργική επέμβαση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται 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), το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Rivaroxaban/RAFARM 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/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr και συνεπώς, ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετικό 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 ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά

προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs). 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 άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσο 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 υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ανάλογα με τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. 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 νεοπλασμάτα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και η 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 αντιπηκτικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως, στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs δύναται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης θρομβωτικών συμβάντων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές 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 διαθέσιμα δεδομένα για τέτοιους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν 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 υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων ενδέχεται να είναι αυξημένος από τη μετεγχειρητική χρήση ενσωματωμένων επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος 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 του εντέρου ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές βλάβες, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το δυνητικό 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 με τη χρήση ριβαροξαμπάνης 20 mg σε αυτές τις καταστάσεις.

Για τη μείωση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιου/ραχιαίας) αναισθησίας ή ραχιαίας παρακέντησης, πρέπει να εξετάζεται το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική επίδραση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής επίδρασης σε κάθε ασθενή και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον επείγοντα χαρακτήρα μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

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

Εάν συμβεί τραυματική παρακέντηση, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική επέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, το Rivaroxaban/RAFARM 20 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, 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 επέμβασης.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει διαπιστωθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξανόμενη ηλικία ενδέχεται να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο (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, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων

εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, είναι έντονο και/ή φυσαλιδώδες), ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Rivaroxaban/RAFARM περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Τα παρακάτω αναφερόμενα δεδομένα αλληλεπίδρασης ελήφθησαν σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) 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 επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη 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 αποβολής 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 ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορές της C_{max} . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση 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 άπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται 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 τη φλουκοναζόλη είναι πιθανόν μη κλινικά σχετική 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 δεδομένων με τη δρονεδαρόνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική παράταση του χρόνου ροής μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

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

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν παρουσίασε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

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

Βαρφαρίνη

Η αλλαγή 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 δοκιμασίες μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα, του PiCT και του HepTest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) απεικόνιζαν 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 Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη 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 συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση 50% μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της. Η ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό το διάτρητο (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*)) ενδέχεται 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 ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gr), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει καμία κύρια ισομορφή 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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης αναπαραγωγικής τοξικότητας, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της ένδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (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 η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι η ριβαροξαμπάνη εκκρίνεται στο γάλα. Συνεπώς, το Rivaroxaban/RAFARM 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 διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη σε 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

Το Rivaroxaban/RAFARM 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

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ένδειξη	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 εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της επανεμφάνισης	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και έπειτα: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν 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 συμβάντων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS)	10.225	5 mg ή 10 mg, αντιστοίχως, συγχωρηγούμενα είτε με ASA είτε με ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg συγχωρηγούμενα με ASA ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχωρηγούμενα με ASA	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 (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5%) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (3,8%).

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

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, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της καθιερωμένης 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 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά συμβάντα 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 ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή 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 αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπερ. των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπερ. του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				

Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπερ. της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (συμπερ. της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^Α , διάρροια, έμετος ^Α	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος ^Α αυξημένη GGT ^Α	Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής κάκωσης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπερ. 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	Αιμάθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπερ. αιματουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανή να προκαλέσει υποαιμάτωση, νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπερ. κόπωσης και εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπερ. αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά από επέμβαση (συμπερ. μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

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

^B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών

^Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση)

* 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/RAFARM μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα, και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της

αιμορραγίας»). Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κοιλιακής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας 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 και/ή ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). 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 ανεξήγητη καταπληξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές απότοκοι σοβαρής αιμορραγίας, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή, 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 στα δεδομένα ασφάλειας από δύο μελέτες φάσης II και μία μελέτη φάσης III ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια 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 αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των ενηλίκων και σταθερό σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, παρότι 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 της χολερυθρίνης (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, παρατηρήθηκε μνηορραγία στο 6,6% (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία, όπως παρατηρήθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό, ήταν συχνή (4,6%) στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg σε ενήλικες. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για 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 μεγαλύτερες σε ενήλικες, ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης για τους ενήλικες, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του 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, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες σε ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στα παιδιά, όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση προσεγγίσεων φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK), είναι μικρότερος (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την εστία 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 τη διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση είτε ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής αναστολέα του παράγοντα Xa (andexanet alfa), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαμπάνης, είτε ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), το συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει προς το παρόν πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξετάζεται η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή από ιατρό εξειδικευμένο σε διαταραχές της πήξης του αίματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειική 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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υφίσταται ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν 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 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 τόσο το σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΙ) 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 κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο 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 παράσχουν 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 λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης επίδρασης) 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 για τα 15 mg δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν 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 κοιλική μαρμαρυγή που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης επίδρασης) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 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 έλαβαν θεραπεία με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n=22), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, ενός PCC 3 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, ΙΧ και Χ) και ενός PCC 4 παραγόντων (Παράγοντες ΙΙ, VII, ΙΧ και Χ). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τις μειώσεις των περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή μεταβολών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από ό,τι 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 επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υφίσταται ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), το aPTT, και η δοκιμασία anti-Xa (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) παρουσιάζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Xa και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι γραμμική με κλίση κοντά

στο 1. Μπορεί να εμφανιστούν μεμονωμένες αποκλίσεις με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές anti-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. 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 μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες έναντι του παράγοντα Xa σε mcg/l (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης όταν χρησιμοποιείται η δοκιμασία anti-Xa για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά. Δεν έχει καθοριστεί κατώτατο όριο για συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς κατανεμήθηκαν είτε σε 20 mg ριβαροξαμπάνης 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 σε θεραπεία ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες.

Το 34,9% των ασθενών έλαβε θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 11,4% έλαβε θεραπεία με αντιαρρυθμικά κατηγορίας III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό θεραπείας, εμφανίστηκε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή σε 188 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (1,71% ανά έτος) και σε 241 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,16% ανά έτος) (HR 0,79, 95% CI 0,66-0,96, $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με την πρόθεση για θεραπεία (ITT), προέκυψαν πρωτεύοντα συμβάντα σε 269 που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (2,12% ανά έτος) και σε 306 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,42% ανά έτος) (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 στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία εμφανίζονται στον Πίνακα 4. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο στο 55% του χρόνου (διάμεσος, 58%, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 43 έως 71). Η επίδραση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε μεταξύ των επιπέδων TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τεταρτημόρια ($P = 0,74$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τεταρτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, η Αναλογία Κινδύνου (HR) με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95% CI 0,49 – 1,12).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα και μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα) 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 την ITT σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή
-------------------	--

Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR- στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	HR (95% CI) τιμή p, έλεγχος για ανωτερότητα
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός 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 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
Συστηματική εμβολή εκτός 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 ^(a)		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR- στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Ποσοστό συμβάντων (100 ασθενείς-έτη)	HR (95% CI) τιμή p
Μείζονα και μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	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
Μη μείζονα κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα	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

^{a)} Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπροσθέτως της μελέτης φάσης III ROCKET AF, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XANTUS) με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών συμβάντων και της μείζονος αιμορραγίας. Εντάχθηκαν 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην κλινική πρακτική. Η μέση βαθμολογία κατά την κλίμακα CHADS2 ήταν 1,9 και κατά την κλίμακα HAS-BLED ήταν 2,0 στη μελέτη XANTUS, σε σύγκριση με μια μέση βαθμολογία CHADS2 και HAS-BLED 3,5 και 2,8 στην ROCKET AF, αντίστοιχα. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 ασθενείς-έτη και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αυτές οι παρατηρήσεις στην 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 του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 ασθενείς-έτη. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 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 του ουρογεννητικού συστήματος και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) διεξήχθη σε 1.504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς και με προηγηθείσα θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, προγραμματισμένους για καρδιοανάταξη, ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με VKA προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιήθηκαν 2:1), για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία 1-5 ημερών) ή συμβατική καρδιοανάταξη (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία τουλάχιστον τριών εβδομάδων). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ,

έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) συνέβη σε 5 (0,5%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα των VKA (n = 492, RR 0,50, 95% CI 0,15 - 1,73, πληθυσμός τροποποιημένης ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζων αιμορραγία) συνέβη σε 6 (0,6%) και σε 4 (0,8%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 988) και στην ομάδα των VKA (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95% CI 0,21 - 2,67, πληθυσμός ασφάλειας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας ριβαροξαμπάνης και VKA στο πλαίσιο της καρδιοανάταξης.

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

Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent για πρωτοπαθή αθηροσκληρωτική νόσο για να συγκριθεί η ασφάλεια δύο σχημάτων ριβαροξαμπάνης και ενός σχήματος VKA. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα 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 άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30- 49 ml/min) συν έναν αναστολέα του P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλ. κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενα από ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση VKA συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενα από προσαρμοσμένη δόση VKA συν χαμηλή δόση ASA.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, τα κλινικά σημαντικά συμβάντα 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 αγγειακού 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 σχήματα ριβαροξαμπάνης έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών συμβάντων αιμορραγίας σε σύγκριση με το σχήμα VKA 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 συμβάντων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της επανεμφάνισης 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 επανεμφάνισης.

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 διεξήχθη μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική διάρκεια της συνδυασμένης 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 επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτή 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. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία ΠΕ για τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της επανεμφάνισης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

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

Και στις δύο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα αποτελείτο από ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι οι τιμές 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 επανεμφάνισης 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. 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν 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 επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρας ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια. Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας, μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρας ΠΕ ή της μη θανατηφόρας συμπτωματικής επανεμφάνισης 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). 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως και 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο επανεμφάνισης ΕΒΦΘ ή θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα), HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (έλεγχος για ανωτερότητα)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,67 (95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή p , $p=0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών, και 55,4%, 60,1%, και 62,8% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), καθώς και για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), 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
-------------------	---

Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	14 (0,8%)	20 (1,2%)

^{α)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{β)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (ανωτερότητα)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7), καταδείχθηκε ότι η ριβαροξαμπάνη είναι μη κατώτερη των ενοξαπαρίνης/VKA για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (έλεγχος για μη κατωτερότητα), HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική τιμή p , $p=0,275$). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών, και 57%, 62%, και 65% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στο επίπεδο του μέσου TTR ανά κέντρο (Χρόνος εντός Θεραπευτικού Εύρους INR 2,0 – 3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και στην επίπτωση επανεμφάνισης της ΦΘΕ ($p=0,082$ για αλληλεπίδραση). Εντός του υψηλότερου τριτημορίου σύμφωνα με το κέντρο, το HR με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) από ό,τι στην ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η επίπτωση για τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα των ενοξαπαρίνης/VKA (2,2% (52/2405)) με HR 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 ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	23	20

	(1,0%)	(0,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 ($<0,1\%$)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{b)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0), HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση της έκβασης των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

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

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 ($<0,1$)	2 ($<0,1\%$)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Μείζων ή κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως

^{b)} Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75), HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για τις κύριες και τις δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση

ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα), υπήρξε ένα μη 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 (μείζονα ή κλινικά σχετικά μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) 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 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της επανεμφάνισης της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δόση και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 6 ή 12 μήνες N=602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

^{a)} Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

*p < 0,0001 (ανωτερότητα), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10), 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης ήταν και τα δύο ανώτερα των 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg και 10 mg ριβαροξαμπάνης 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 την πρόληψη επανεμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127	ASA 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 επανεμφάνιση ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)

Θανατηφόρα ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστική)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od, HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της επανεμφάνισης ΦΘΕ, της μείζονος 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 θεραπεία στην κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας, της επανεμφάνισης ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση βαθμολογίας τάσης χρησιμοποιήθηκε για την προσαρμογή των μετρούμενων βασικών διαφορών κατά την ένταξη, αλλά υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί, παρ' όλα αυτά, να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Τα προσαρμοσμένα HRs για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, για επανεμφάνιση της ΦΘΕ και για 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 κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική μελέτη, με περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματική/κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στη Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 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 του ουρογεννητικού συστήματος και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Συνολικά 727 παιδιά με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων τα 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού. Η προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος δοσολογία σε ασθενείς από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών είχε ως αποτέλεσμα έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως, όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη φάσης III EINSTEIN Junior ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισημάνσης 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.

Ο δείκτης ΦΘΕ ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE, 90/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των κόλπων (CVST, 74/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), είτε ως όλες οι άλλες, συμπεριλαμβανομένων της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE, 171/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 84/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση του δείκτη θρόμβωσης 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 ηλικίας < 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 προκλήθηκε από επίμονους, παροδικούς, ή τόσο επίμονους όσο 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 στο σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε της ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνης, VKA) για μια κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, επαναλήφθηκε η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία ελήφθη κατά την έναρξη της μελέτης, εφόσον ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης θα μπορούσε να διακοπεί σε αυτό το σημείο, ή κατά την κρίση του ερευνητή να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά ηλικίας < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ. Η πρωταρχική έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο σημείο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατακυρώθηκαν κεντρικά από ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη ως προς την κατανομή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Επανεμφάνιση ΦΘΕ εμφανίστηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 5 από τους 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από τους 329 (3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από τους 162 ασθενείς (1,9%) που έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά συμβάντα) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 7 από τους 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του φορτίου του θρόμβου στην επαναληπτική απεικόνιση σημειώθηκε σε 128 από τους 335 ασθενείς με τη θεραπεία ριβαροξαμπάνης και σε 43 από τους 165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρξαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που προκλήθηκε από τη 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*
--------	-------------------------	------------------------------

Επανεμφάνιση ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Σύνθετο σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση 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 σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή κατά την 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 σημείο: Συμπτωματική επανεμφάνιση ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα 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 σημείο: 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 θεραπεία που προκαλεί αιμορραγίες	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

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

Ασθενείς με τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλοποιημένη επικύρωση τελικού σημείου, η οποία χρηματοδοτήθηκε από τον ερευνητή, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένους με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα (οι οποίοι ήταν θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης Ι). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού συμβάντων μεταξύ των ασθενών στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, δεν αναφέρθηκαν συμβάντα. Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) στην ομάδα 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 για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν από ενήλικες.

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 τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.

Λόγω μειωμένης έκτασης απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66%. Όταν δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39% σε σύγκριση με τη λήψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδεικνύει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι τα 15 mg περίπου άπαξ ημερησίως σε 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 περιορισμένη απορρόφηση λόγω διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση.

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

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στη C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο 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 ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν το δισκίο ή το πόσιμο εναιώρημα ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σίτιση ή τη λήψη τροφής και με μια συνήθη ποσότητα υγρού, ώστε να διασφαλίζεται η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά την από του στόματος χορήγηση ως δισκίο ή κοκκία για το σκεύασμα του πόσιμου εναιωρήματος στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στην έκταση απορρόφησης μεταξύ του δισκίου και των κοκκίων για το σκεύασμα του πόσιμου εναιωρήματος. 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), γεγονός που υποδηλώνει περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμα και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.

Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό δέσμευσης. 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 (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 L για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ένα ήμισυ να αποβάλλεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του τμήματος μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετασχηματισμού. 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 πιο σημαντική 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 από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα, και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής 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 (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές για τους χρόνους ημίσειας ζωής 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 έως 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5- < 2 ετών και κάτω του 0,5 έτους, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού 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 δόσης.

Σε παιδιά, η ριβαροξαμπάνη χορηγείται 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 σχετικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφυλετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ των παιδιών από την Ιαπωνία, την Κίνα ή την Ασία εκτός Ιαπωνίας και Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στη φαρμακοκινητική 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 (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου ήταν αυξημένη κατά 2,6 φορές. Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 συγκεντρώσεων και PT.

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες, υπήρξε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα 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 ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) ήταν αυξημένες κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ήταν αυξημένη κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT ήταν παρομοίως αυξημένη 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 να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Το Rivaroxaban/RAFARM 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 ή μεγαλύτερα 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 τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων) 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 γεωμετρικοί μέσοι των συγκεντρώσεων (διάστημα 90%) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης, συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (διάστημα 90%)) των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση (mcg/l) ανά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
o.d.	N	12 - < 18 ετών	N	6 -< 12 ετών				
2,5-4h μετά	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h μετά	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 ετών	N	2 -< 6 ετών	N	0,5 -< 2 ετών		
2,5-4h μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	δ.υ.		
10-16h μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	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 έτους
0,5-3h μετά	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h μετά	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = 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).

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, 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 δραστηκότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο Emax. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής σε γενικές γραμμές 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 σύμφωνα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η 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 εφάπαξ δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

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

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα που σχετίζεται 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) και αυξημένη επίπτωση κοινών δυσπλασιών, καθώς και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους με διάρκεια θεραπείας έως και 3 μήνες, ξεκινώντας από την 4η μεταγεννητική ημέρα, και έδειξε μη σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοξικότητας ειδικά για τα όργανα-στόχους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου (Opadry II Red 33G250007):

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τριακετίνη

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες από φύλλο Aluminium//PVC/PVDC σε κουτιά των 10, 14, 28, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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 απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε μειωμένη έκθεση στη δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6776550-1

Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα: 62177/12-06-2020

Αρ. Άδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12-06-2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2023