

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 10 mg ривароксабан

Помощно вещество с известно действие

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 0,125 mg макрогол глицеролов хидроксистеарат, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм, диспергиращ се в устата

Светлочервен правоъгълен, разтварящ се в устата тънък филм. Всеки филм е с размери приблизително 20 x 28 mm и дебелина 0,080 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Препоръчителната доза е 10 mg ривароксабан, приети перорално един път дневно.

Първоначалната доза трябва да бъде приета 6 до 10 часа след операцията, при условие че хемостазата е установена.

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

- За пациенти, подложени на голяма операция на тазобедрената става, се препоръчва продължителност на лечението 5 седмици.
- За пациенти, подложени на голяма операция на колянното, се препоръчва продължителност на лечението 2 седмици.

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

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

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

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

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

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

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

Ако дадена доза е пропусната по време на фазата на лечение от 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21), пациентът трябва незабавно да приеме Svariya, за да осигури прием на 30 mg Svariya дневно. В този случай могат да се приемат два 15 mg филми, диспергиращи се в устата. Пациентът трябва да продължи с редовния прием от 15 mg два пъти дневно, както е препоръчано, на следващия ден.

Ако дадена доза бъде пропусната по време на фазата на лечение веднъж дневно, пациентът трябва незабавно да приеме Svariya и да продължи на следващия ден с прием веднъж дневно, както е препоръчано. Дозата не трябва да се удвоява в рамките на същия ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

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

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

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

Преминаване от Svariya към антагонисти на витамин К (VKA)

Съществува потенциал за неадекватна антикоагулация по време на прехода от Svariya към VKA. Трябва да се осигури непрекъсната адекватна антикоагулация по време на всеки преход към

алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Svariya може да допринесе за повишена INR.

При пациенти, преминаващи от Svariya във VKA, VKA трябва да се прилага едновременно, докато $INR \geq 2,0$. През първите два дни от периода на преобразуване трябва да се използва стандартно първоначално дозиране на VKA, последвано от дозиране на VKA, както се ръководи от изпитването с INR. Докато пациентите приемат както Svariya, така и A B K, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предишната доза, а преди следващата доза Svariya. След като Svariya бъде прекратен, изследването с INR може да се направи надеждно най-малко 24 часа след последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

Преминаване от парентерални антикоагуланти към Svariya

За пациенти, които в момента получават парентерален антикоагулант, прекратете приема на парентерален антикоагулант и започнете приема на Svariya 0 до 2 часа преди следващото планирано приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулни хепарини) или в момента на прекратяване на непрекъснато прилаган парентерален лекарствен продукт (напр. интравенозно нефракциониран хепарин).

Преминаване от лечение с Svariya към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

- За профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).
При пациенти с умерен степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране: пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

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

Чернодробно увреждане

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

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Телесно тегло

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Svariya 10 mg ороразтворимо фолио съдържа деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Няма налични данни. Следователно, Svariya 10 mg ороразтворимо фолио съдържа не се препоръчват за употреба при деца под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата са за перорално приложение и могат да се приемат със или без храна, както и със или без вода (вж. точка 5.2). филми, диспергиращи се в устата да се разтвори в устата на пациента, преди да бъде преглътнат със слюнка.

1. За да отворите сашето, то трябва да се държи с по-късата страна нагоре, което е маркирано със стрелка.
2. След това сашето трябва да се отвори чрез внимателно отлепване на двете части в маркировката на стрелката. Всяка част трябва да се държи между палеца и показалеца, като се използва по една ръка за всяка част.
3. Двете части на сашето трябва да бъдат разкъсани в противоположни посоки, докато се отделят напълно. Филмът, диспергиращ се в устата ще бъде видим и ще е разположен върху една от половините на сашето.
4. Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се отстрани от сашето със сухи пръсти и да се постави директно върху езика. Устата на пациента трябва да е празна. Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се вземе незабавно, след като сашето е отворено.

Важно: филмът, диспергиращ се в устата не трябва да се докосва с мокри ръце.

4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене.

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

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

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Риск от хеморагия

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

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

Няколко подгрупи пациенти, описани по-подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти, получаващи Svariya за профилактика на ВТЕ след планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, това може да става чрез редовни физикални прегледи на пациентите, често проверяване на раневия дренаж и периодично измерване на хемоглобина. При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, е възможно измерените нива на ривароксабан с калибриран количествен анти-фактор Ха тест да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данни за експозицията на ривароксабан могат да помогнат с информация за взимане на клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина (АСК) и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake

inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). За пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

Други рискови фактори за кървене

Подобно на други антиагрегантни средства, ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

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

Пациенти с раково заболяване

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

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

Пациенти с клапни протези

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

Хирургично лечение на фрактури на бедрената кост

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

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

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

Спинална/епидурална анестезия или пункция

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинална/епидурална пункция пациентите, лекувани с антиагрегантни средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на

епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при едновременното използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Също така рискът може да бъде повишен при травматична или неколнократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва да бъдат следени редовно за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиални интервенции лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалните ползи и рискове при пациентите на антикоагулантно лечение или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антиагрегантна профилактика. За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък (вж. точка 5.2). Най-малко 18 часа трябва да изминат след последното приложение на ривароксабан преди да се отстрани епидуралния катетър. След отстраняването на катетъра, най-малко 6 часа трябва да изминат преди да се приложи следващата доза ривароксабан. В случай на травматично пунктиране приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

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

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Svariya 10 mg трябва да бъде спряна по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията. Приемът на Svariya трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

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

Дерматологични реакции

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

Информация за помощните вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока AUC за ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна CRmaxR, със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Svariya при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици, като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и

посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gr (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

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

Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT). Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан. Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен

риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със USSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

Варфарин

Преминването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Неопластин) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели, като активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при CRtroughR на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или жълт кантарион 2Т(Hypericum perforatum)2Т) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

Други съпътстващи терапии:

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с храни (вж. точка 4.2).

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Безопасността и ефикасността на Svariya при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Svariya е

противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на	10 225	5 mg или 10 mg съответно, Приложени едновременно с АСК, или с АСК плюс	31 месеца

атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)		клопидогрел или тиклопидин	
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца
	3 256**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

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

** От проучването VOYAGER PAD

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

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

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планова операция за смяна на тазобедрена или колянна става	6.8% от пациентите	5.9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**
	8,38 на 100 пациентогодини#	0,74 на 100 пациентогодини***#

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

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

*** Приложен е селективен подход за събиране нежелани събития

От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

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

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 3: Всички нежелани реакции, съобщени при възрастни пациенти в клинични проучвания фаза III или при постмаркетингова употреба* и в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III при педиатрични пациенти

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) ^A , тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични и реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от	Сухота в устата			

венците, кървене от стомашно- чревни я тракт (вкл. ректално кървене), стомашно- чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A				
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазит е	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGTA	Жълтеница, повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане) Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens- Johnson/токсич на епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на				Бъбречна недостатъчност / остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да

нивото на креатинина в кръвта, повишение на нивото на уреята в кръвта)Р				предизвика хипоперфузия, нефропатия, свързана с антикоагуланти
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Повишена температура ^А , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток ^А		
Изследвания				
	Повишен LDH ^А , повишена липаза ^А , повишена амилаза ^А			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани ^А		Съдова псевдоаневризма ^С		

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

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

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“).

Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

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

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

Поведение при кървене

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

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

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (PT) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ($r=0,98$), ако за теста се използва Неопластин. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на PT трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. При пациенти, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за PT (Неопластин) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) са в границите от 13 до 25 секунди (изходните стойности преди хирургическа интервенция са 12 до 15 секунди). В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n=22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Неопластин с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9). Активираното парциално тромбопластиново време (activated partial thromboplastin time – aPTT) и Heparin Test също са удължени в зависимост от дозата; използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан обаче не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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

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

Таблица 4: Резултати за ефикасност и безопасност от клинични проучвания фаза III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Обхваната популация	4 541 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 509 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 531 пациенти, подложени на тотална пластика на колянната става		
Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 35 ± 4 дни	p	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	p	Ривароксабан 10 mg един път дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	p
Общо ВТЕ	18(1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Големи ВТЕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптоматични ВТЕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Масивно кървене	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

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

В допълнение към програмата RECORD фаза III е проведено постмаркетингово, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XAMOS) сред 17 413 пациенти, претърпели голяма ортопедична операция на тазобедрената става или колянното, за да се сравни ривароксабан с други фармакологични антитромботици (стандартно лечение) при реални условия. Симптоматично ВТЕ се наблюдава при 57 (0,6%) в групата пациенти, лекувани с

ривароксабан ($n = 8,778$) и при 88 (1,0%) в групата пациенти на стандартно лечение ($n = 8\,635$; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91) ; популация за безопасност). Масивни кръвоизливи са наблюдавани при 35 (0,4%) и 29 (0,3%) при пациенти в групите на ривароксабан и на стандартно лечение (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Следователно, резултатите са в съответствие с резултатите от основните рандомизирани проучвания.

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

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви.

Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм

(ВТЕ), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 5) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p < 0,0001$ (тест за не по-малка ефективност)); Коефициент на Риск (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс кръвоизливи) се съобщава с HR 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална p стойност $p = 0,027$) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при тертилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,932$ за взаимодействие). В най-горния тертил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (HR) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

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

Таблица 5: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT

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

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

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

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

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

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

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

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ 0	2 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ 1	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

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

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

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

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

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

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

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

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен	6	6	19

рецидивиращ БЕ	(0,5%)	(0,5%)	(1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Летален БЕ/ смърт, при който не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

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

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

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

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

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

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

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 40 000 пациенти без анамнеза за рак, от четири държави, ривароксабан е предписан за лечение или профилактика на ДВТ и БЕ. Честотата на събитията на 100 пациентогодини за симптоматични/клинично значими ВТЕ/тромбоемболични събития, водещи до хоспитализация, е в диапазон от 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) за Обединеното Кралство до 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) за Германия. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) за вътречерепен кръвоизлив, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) за стомашно-чревно кървене, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) за урогенитално кървене и 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) за друго кървене.

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

В спонсорирано от изследователя, рандомизирано, отворено многоцентрово проучване със заслепена оценка на крайните точки, ривароксабан е сравнен с варфарин при пациенти с анамнеза за тромбоза, диагностицирани с антифосфолипиден синдром и с висок риск от

тромбоемболични събития (положителни при всичките 3 антифосфолипидни теста: лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I). Проучването е прекратено преждевременно след включването на 120 пациенти поради твърде много събития сред пациентите в групата на ривароксабан. Средното проследяване е 569 дни. 59 пациенти са рандомизирани на ривароксабан 20 mg (15 mg за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) <50 ml/min) и 61 на варфарин (INR 2,0 - 3,0). Тромбоемболични събития се проявяват при 12 % от пациентите, рандомизирани на ривароксабан (4 исхемични инсулта и 3 миокардни инфаркта). Не са съобщавани събития при пациенти, рандомизирани на варфарин. Масивни кървене се наблюдава при 4-ма пациенти (7%) от групата на ривароксабан и при 2-ма пациенти (3%) от групата на варфарин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Svariguvъв всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

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

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаването му в стомашно-чревния тракт. Намаление с 29% и 56% в AUC и C_{max} в сравнение с таблетката е отчетено, когато гранулатът ривароксабан се освобождава в проксималната част на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталната част на тънките черва или възходящата дебела черва. Следователно, трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и свързана с това експозиция на ривароксабан.

Биоеквивалентността е доказана за лекарствената форма филм, диспергиращ се в устата в сравнение с таблетката при доза 10 mg на гладно, както и при доза 20 mg след хранене.

Разпределение

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

Биотрансформация и елиминиране

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

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

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От in vitro изследвания е известно, че

ривароксабан е субстрат на транспортните протеини Р-гр (Р-гликопротеин) и Всрр (протеин на резистентност на рак на гърдата).

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

Специални популации

Пол

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

Пациенти в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

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

Междуетнически различия

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

Чернодробно увреждане

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

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – 2,1 пъти.

Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно РК/PD съотношение между концентрацията и РТ.

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

Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с лека степен (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерена степен (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежка степен (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) на бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

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

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

Фармакокинетични данни при пациенти

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

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 – 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E_{max}R модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Неопластин РТ изходната РТ е около 13 секунди, а наклонът около 3 до 4 секунди/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди. При пациенти изходните фактор Ха и РТ са повлияни от операцията, което води до разлика в наклона на кривата концентрация-РТ между деня след операцията и равновесната.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при показанието първична профилактика на ВТЕ при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Повидон К30

Макроголглицеролов хидроксистеарат

Натриев лаурилсулфат

Сукралоза
Малтодекстрин
Червен железен оксид
Аромат на лютива мента
Триетилцитрат
Глицерол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка и този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба,

Всеки филм, диспергиращ се в устата е опакован в 4-слойна ламинирана опаковка (т.е. саше от хартия/PET/Al/PE).

Вид опаковка

10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

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

Дата на първото разрешение: 19 септември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 15 mg филми, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 15 mg ривароксабан.

Помощно вещество с известно действие

Всеки филм диспергиращ се в устата съдържа 0,188 mg макрогол глицеролов хидроксистеарат, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм, диспергиращ се в устата

Светлочервен правоъгълен, разтварящ се в устата тънък филм. Всеки филм е с размери приблизително 20 x 28 mm и дебелина 0,080 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

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

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

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидиви на ВТЕ при деца и юноши на възраст под 18 години и с тегло от 30 kg до 50 kg най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение.

Филмите с Ривароксабан Коанаа не трябва да се предписват на пациенти с телесно тегло под 30 kg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни

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

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

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

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

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

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се смята, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика, трябва да се има предвид прием на Svariya10 mg веднъж дневно или на Svariya20 mg веднъж дневно.

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

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

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Svariya, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Svariyaза един ден. В подобен случай могат да бъдат ороизготвено фолио съдържа две таблетки от 15 mg филми, диспергиращи се в устата. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

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

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при деца и юноши
Лечението с Svariyaпри деца и юноши на възраст под 18 години трябва да започне най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

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

- Телесно тегло от 30 до 50 kg:
препоръчва се еднократна дневна доза 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- Телесно тегло 50 kg или повече:
препоръчва се еднократна дневна доза 20 mg ривароксабан. Това е максималната дневна

доза.

SvariyaФилмите не трябва да се предписват на пациенти с телесно тегло под 30 кг. Теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се преразглежда редовно. Това е необходимо, за да се гарантира, че се поддържа терапевтична доза. Корекция на дозата трябва да се прави само въз основа на промени в телесното тегло.

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

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

Преминване от лечение с антагонисти на витамин К (ABK) към Svariya

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

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

Преминване от лечение с Svariya към антагонисти на витамин К (ABK)

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

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

Педиатрични пациенти:

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

Преминване от лечение с парентерални антикоагуланти към Svariya

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

на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. Интравенозен нефракциониран хепарин).

Преминаване от лечение с Svariya към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Възрастни:

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

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

- За профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: Пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

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

Педиатрична популация:

- Деца и юноши с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация 50 - 80 ml/min/1,73 m²): не се налага корекция на дозата, на базата на данни при възрастни и ограничени данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2).
- Деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²): Svariya се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Телесно тегло

Без корекция на дозата при възрастни (вж. точка 5.2)

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

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Пациенти, подложени на кардиоверзио

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Svariya 15 mg филми, диспергиращи се в устата, диспергиращи се в устата за перорално приложение и могат да се приемат със или без храна, както и със или без вода (вж. точка 5.2). Филмът трябва да се разтвори в устата на пациента, преди да бъде преглътнат със слюнка.

- a) За да се отвори сашето, то трябва да се държи с по-късата страна нагоре, която е маркирана със стрелка.
- b) След това сашето трябва да се отвори, като внимателно се разлепят двете части по линията на стрелката. Всяка част трябва да се държи между палеца и показалеца, като се използва по една ръка за всяка част.
- c) Двете части на сашето трябва да се разкъсат в противоположни посоки, докато се разделят напълно. Филмът, диспергиращ се в устата ще бъде видим и ще е разположен върху една от половините на сашето.
- d) Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се извади от сашето със сухи пръсти и да се постави директно върху езика. Устата на пациента трябва да е празна. филми, диспергиращ се в устата, диспергиращ се устата трябва да се приеме веднага след отваряне на сашето.

Важно: филмът, диспергиращ се в устата, не трябва да се докосва с мокри ръце.

4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени

неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артеровенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

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

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Риск от хеморагия

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Svarya трябва да се прилага

внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

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

Други рискови фактори за кървене

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

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

Пациенти с раково заболяване

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

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

Пациенти с клапни протези

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително ривароксабан, не се

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

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

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

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

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

Спинална/епидурална анестезия или пункция

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

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

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

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

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

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

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

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

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

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

Популация в старческа възраст

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

Дерматологични реакции

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

Информация за помощните вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

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

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на CRmaxR в

сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на CRmaxR в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

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

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

Антикоагуланти

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

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

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

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Варфарин

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

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на

терапията може да се използва измерването на INR при CRtroughR на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион 2Т(Нурегісум perforatum)2Т) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

Други съпътстващи терапии

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

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет основни проучвания фаза III

(вж. Таблица 1).

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

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

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)	10 225	5 mg или 10 mg съответно, Приложени едновременно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца
	3 256**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

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

** От проучването VOYAGER PAD

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

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

фаза III

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при народени около датата на термина, и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**
	8,38 на 100 пациентогодини#	0,74 на 100 пациентогодини***#

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

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

*** Приложен е селективен подход за събиране нежелани събития

От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

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

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 3: Всички нежелани реакции, съобщени при възрастни пациенти в клинични проучвания фаза III или при постмаркетингова употреба* и в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III при педиатрични пациенти

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на			

	тромбоцитите)Р А,тромбоцитопен ия			
Нарушения на имунната система				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток		Анафилактичн и реакции, включително анафилактиче н шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл.Конюнктивал ен кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, кървене от стомашно- чревни я тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^А , диария,повръщане ^А	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвтаА, повишена GGTA	Жълтеница, повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно холестаза,		

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

рани ^A				
-------------------	--	--	--	--

- A. A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става
- B. B: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години
- C. наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)
- D. Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани
- E. събития в избрани проучвания фаза III. Честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана лекарствена реакция след анализ на тези проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ

Оценката на безопасността при деца и юноши е базирана на данните относно безопасността от две открити активно контролирани проучвания фаза II и едно - фаза III при педиатрични пациенти от раждането до възраст под 18 години. Откритията, свързани с безопасността, в повечето случаи са подобни между ривароксабан и компаратора при различните педиатрични възрастови групи. Общо профилът на безопасност при 412-те деца и юноши, лекувани с ривароксабан, е подобен на този, наблюдаван при възрастната популация и съвместим при възрастовите подгрупи, въпреки че оценката е ограничена от малкия брой пациенти.

При педиатричните пациенти, главоболие (много чести, 16,7%), повишена температура (много чести, 11,7%), епистаксис (много чести, 11,2%), повръщане (много чести, 10,7%), тахикардия (чести, 1,5%), повишаване на билирубина (чести, 1,5%) и повишен конюгиран билирубин (нечести, 0,7%) са съобщавани по-често в сравнение с възрастните. Съвместима с възрастната популация менорагия е наблюдавана при 6,6% (чести) от юношите от женски пол след менархе. Тромбоцитопенията, както е наблюдавано по време на постмаркетинговия опит при възрастната популация, е честа (4,6%) при педиатричните клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции при педиатричните пациенти са предимно леки до умерени по тежест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

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

Поведение при кървене

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

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

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при възрастни и деца, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n=22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (РСС), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Неопластин с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

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

Педиатрична популация

Анализът на РТ (реагент - неопластин), aPTT и анти-Ха (с калибриран количествен тест) показва тясна връзка с плазмените концентрации при деца. Връзката между анти-Ха и плазмените концентрации е линейна с наклон близо до 1. Могат да възникнат индивидуални несъответствия с по-високи или по-ниски анти-Ха стойности, в сравнение със съответните плазмени концентрации. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на клинично лечение с ривароксабан. Все пак, ако е клинично показано, концентрациите на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за анти-фактор Ха в mcg/l (вж. Таблица 13 в точка 5.2 за диапазоните на наблюдаваните плазмени концентрации на ривароксабан при деца). Долната граница на количествените определяния трябва да се има предвид, когато се използва анти-Ха тестът за количествено определяне на плазмените концентрации на ривароксабан при деца. Не е установен праг за ефикасност или събития, свързани с безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

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

При основното двойно сляпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или ривароксабан 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или варфарин с титриране на дозата до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Медианната продължителност на проведеното лечение е 19 месеца, а общата продължителност е до 41 месеца.

34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина и 11,4% са лекувани с клас III антиаритмично средство, включително амиодарон.

Ривароксабан е с не по-малка ефективност от варфарин за първичната съставна крайна точка за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията по протокол на лечение инсулт или системна емболия се наблюдават при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и при 241 на варфарин (2,16% на година) (HR 0,79; ДИ 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 за не по-малка ефективност). От всички рандомизирани пациенти, които са анализирани по ITT, първични събития се развиват при 269 на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година) (HR 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; P<0,001 за не по-малка ефективност; P=0,117 за превъзходство). Резултатите за вторичните крайни точки, както са изследвани в йерархичен порядък в ITT анализа, са показани на Таблица 4.

Сред пациентите в групата на варфарин INR стойностите са в границите на терапевтичния диапазон (2,0 до 3,0) средно 55% от времето (медиана 58%, интерквартилен диапазон 43 до 71). Ефектът на ривароксабан не се различава на ниво централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при квартилите с еднакъв размер (P=0,74 за взаимодействие). В най-горния квартил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (HR) за ривароксабан спрямо варфарин е 0,74 (95% ДИ, 0,49 - 1,12).

Честотата на основните резултати за безопасност (големи и неголеми клинично значими кръвоизливи) са подобни за двете терапевтични групи (вж. Таблица 5).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF

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

Инсулт, системна емболия извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Инсулт, системна емболия извън ЦНС, съдова смърт инфаркт на миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Инсулт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07)0,221
Системна емболия извън ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Инфаркт на миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Таблица 5: Резултати за безопасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	Пациенти с неклапно предсърдно мъждене ^{а)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	HR (95% ДИ) р-стойност
Смърт в резултат на кървене*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Кървене от критичен орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Интракраниален кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Кръвопреливане на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Неголеми клинично значими кръвоизливи	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смъртност по всякакви причини	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

а) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

* Номинално значими

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

това показание.

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 162 000 пациенти от четири държави ривароксабан е предписан за профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. Честотата на събитията за исхемичен инсулт е 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) за 100 пациентогодини. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) за вътречерепен кръвоизлив, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) за стомашно-чревно кървене, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) за урогенитално кървене и 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) за друго кървене.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайната точка (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани досега с перорални антикоагуланти и лекувани предварително) с неклапно предсърдно мъждене планирано за кардиоверзио, за да се направи сравнение между ривароксабан и адаптирана доза АВК (рандомизирано 2:1), за превенция на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез ТЕЕ (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системна емболия несвързан с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечносъдова смърт) са се появили при 5 (0,5%) пациенти в групата на ривароксабан (n=978) и 5 (1,0%) пациента в групата на АВК (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; модифицирана ITT-популация). Основният резултат за безопасност (масивно кървене) се е появил при 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациенти в групите на ривароксабан (n=988) и АВК (n=499) съответно, (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; безопасна популация). Това експлораторно проучване е показало сравнима ефикасност и безопасност между групите на лечение с ривароксабан и АВК в условията на кардиоверзио.

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

Извършено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) с 2 124 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ, с поставяне на стент за първично атеросклеротично заболяване, за сравняване на безопасността на две схеми на ривароксабан и една VKA-схема. Пациентите са били разпределени на случаен принцип 1:1:1 за обща 12-месечна терапия. Пациенти с анамнеза за инсулт или ПИП са изключени.

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

Първичната крайна точка за безопасност, клинично значимите случаи на кървене, се появяват при 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) участници в група 1, група 2 и група 3, респективно (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 и HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, респективно).

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

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

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

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви.

Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,932$ за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра HR при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/ABK ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N=2 413

Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95(2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1(<0,1%)	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

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

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

показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

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

Проучвана популация	1197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{a)} 6 или 12 месеца N = 602	Плацебо 6 или 12 месеца N = 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42(7,1%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Големи кръвоизливи	1(0,2%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

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

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

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg веднъж Дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж Дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на Лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Летален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими	30	22	20

неголеми кръвоизливи	(2,7%)	(2,0%)	(1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

- * $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)
- ** $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)
- + Ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR =0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (номинална)
- ++ Ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR =0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинална)

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

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

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 40 000 пациенти без анамнеза за рак, от четири държави, ривароксабан е предписан за лечение или профилактика на ДВТ и БЕ. Честотата на събитията на 100 пациентогодини за симптоматични/клинично значими ВТЕ/тромбоемболични събития, водещи до хоспитализация, е в диапазон от 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) за Обединеното Кралство до 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) за Германия. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) за вътречерепен кръвоизлив, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) за стомашно-чревно кървене, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) за урогенитално кървене и 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) за друго кървене.

Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при педиатрични пациенти

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

Проучването EINSTEIN Junior фаза III е рандомизирано, активно контролирано, отворено, многоцентрово клинично проучване при 500 педиатрични пациенти (на възраст от раждането до < 18 години) с потвърден остър ВТЕ. Имало е 276 деца на възраст 12 до < 18 години, 101 деца на възраст 6 до < 12 години, 69 деца на възраст 2 до < 6 години и 54 деца на възраст < 2 години.

Индексният ВТЕ е класифициран като едно от следните: ВТЕ във връзка с централен венозен катетър (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пациенти в групата на ривароксабан, 37/165 пациенти в групата на сравнително лечение), церебрална венозна и синусова тромбоза (ЦВСТ; 74/335 пациенти в групата на ривароксабан, 43/165 пациенти в групата на сравнително лечение) и всички други, включително ДВТ и БЕ (не-ЦВК-ВТЕ; 171/335 пациенти в групата на ривароксабан, 85/165 пациенти в групата на сравнително лечение). Най-често представената индексна

тромбоза при деца на възраст 12 до < 18 години е не-ЦВК-ВТЕ при 211 (76,4%); при деца на възраст 6 до < 12 години и на възраст 2 до < 6 години – ЦВСТ, съответно при 48 (47,5%) и 35 (50,7%); и при деца на възраст < 2 години - ЦВК-ВТЕ при 37 (68,5%). Не е имало деца < 6 месеца с ЦВСТ в групата на ривароксабан. 22 от пациентите с ЦВСТ са имали инфекция на ЦНС (13 пациенти в групата на ривароксабан и 9 пациенти в групата на сравнително лечение).

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

Пациентите са получили първоначално лечение с терапевтични дози нефракциониран хепарин (НФХ), хепарин с ниско молекулно тегло (ХНМТ), или фондапаринукс за най-малко 5 дни и са рандомизирани 2:1 да получават или дози ривароксабан, коригирани спрямо телесното тегло, или сравнителни лекарства в групата на сравнително лечение (хепарини, АВК) за 3-месечен период на лечение в основното проучване (1 месец при деца < 2 години с ЦВК-ВТЕ). В края на периода на лечение в основното проучване диагностичното образно изследване, направено на изходно ниво, е направено повторно, ако е било клинично приложимо. Лечението в проучването е можело да бъде спряно в този момент или по преценка на Изследователя да бъде продължено общо за до 12 месеца (при деца < 2 години с ЦВК-ВТЕ – до 3 месеца).

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ ВТЕ. Първичният резултат за безопасност е комбинацията от голям кръвоизлив и клинично значим не-голям кръвоизлив (КЗНГК). Всички резултати за ефикасност и безопасност са проверени и потвърдени централно от независима комисия, заслепена за определеното лечение. Резултатите за ефикасност и безопасност са показани в Таблицы 11 и 12 по-долу.

Събития на рецидивиращ ВТЕ са възникнали в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 5 от 165 пациенти. Комбинацията от голям кръвоизлив и КЗНГК е докладвана при 10 от 329 пациенти (3%), лекувани с ривароксабан и при 3 от 162 пациенти (1,9%), лекувани с компаратора. Нетна клинична полза (симптоматичен рецидивиращ ВТЕ плюс събития на голям кръвоизлив) е съобщена в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 7 от 165 пациенти. Нормализиране на тромботичното обременяване при повторното образно изследване е възникнало при 128 от 335 пациенти на лечение с ривароксабан и при 43 от 165 пациенти в групата на сравнително лечение. Тези находки като цяло са подобни сред възрастовите групи. В групата на ривароксабан е имало 119 (36,2%) деца с някакво кървене, възникнало при лечението, а в групата на сравнително лечение е имало 45 (27,8%) деца.

Таблица 11: Резултати за ефикасност в края на основния период на лечение

Събитие	Ривароксабан N=335*	Компаратор N=165*
Рецидивиращ ВТЕ (първичен резултат за тефикасност)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2% - 6,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване при повторното образно изследване	5 (1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6% – 7,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване + без промяна при повторното образно изследване	21 (6,3%; 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3% – 17,4%)
Нормализиране при повторното образно изследване	128 (38,2%; 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8% - 33,0%)

Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0% - 8,4%)
Летален или нелетален белодробен емболизъм	1 (0,3%; 95% CI 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0% - 3,1%)

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

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

	Ривароксабан N=329*	Компаратор N=162*
Комбинация: голям кръвоизлив + КЗНГК (първичен резултат за безопасност)	10 (3,0%; 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5% - 5,3%)
Голям кръвоизлив	0 (0,0%; 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2% - 4,3%)
Някакво кървене, възникнало при лечението	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= набор за анализ на безопасността (safety analysis set), всички деца, които са били рандомизирани и са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство

Профилът на ефикасност и безопасност на ривароксабан е в голяма степен подобен между педиатричната популация с ВТЕ и възрастната популация с ДВТ/БЕ, въпреки това, делът на участниците с някакво кървене е по-висок в педиатричната популация с ВТЕ в сравнение с възрастната популация с ДВТ/БЕ.

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Svariувъв всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Следващата информация е базирана на данни, получени при възрастни.

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

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

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

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна ривароксабан 10 mg, 15 mg и 20 mg таблетки показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и CRmaxR в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Биоеквивалентност е демонстрирана за лекарствената форма филм, диспергиращ се в устата в сравнение с таблетката при доза от 10 mg на гладно, както и при доза от 20 mg след хранене.

Педиатрична популация

Деца са получили ривароксабан таблетка или перорална суспензия по време на или непосредствено след хранене или прием на храна и с обичайна порция течност, за да се гарантира надеждно дозиране при деца. Както при възрастните, ривароксабан се абсорбира веднага след перорално приложение под формата на таблетка или гранули за перорална суспензия при децата. Не е наблюдавана разлика нито в скоростта, нито в степента на абсорбция между лекарствените форми таблетка и гранули за перорална суспензия. Липсват ФК данни след интравенозно приложение при деца, така че абсолютната бионаличност на ривароксабан при деца е неизвестна. Установено е намаляване на относителната бионаличност при повишаващи се дози (в mg/kg телесно тегло), предполагащо ограничения на абсорбцията при по-високи дози, дори при прием заедно с храна.

Ривароксабан 15 mg филми, диспергиращи се в устата трябва да се приема при хранене или с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

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

Педиатрична популация

In vitro данните не показват значими разлики в свързването на ривароксабан с плазмените протеини при деца сред различните възрастови групи и в сравнение с възрастни. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алометрична функция, със средна стойност 113 l при лица с телесно тегло 82,8 kg.

Биотрансформация и елиминиране

При възрастни, около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с

фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция. Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

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

Педиатрична популация

Липсват данни за метаболизма, специфични за деца. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Клирънсът (CL), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алометрична функция, със средна стойност 8 l/час за лице с телесно тегло 82,8 kg. Средните геометрични стойности за полуживота на диспозиция ($t_{1/2}$), изчислени чрез популационно ФК моделиране, намаляват с намаляването на възрастта и варират от 4,2 часа при юноши до приблизително 3 часа при деца на възраст 2-12 години и се понижават до 1,9 и 1,6 часа, съответно при деца на възраст 0,5- < 2 години и по-малки от 0,5 години.

Специални популации

Пол

При възрастни, не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол. Един експлораторен анализ не показва значими различия в експозицията на ривароксабан между деца от мъжки и женски пол.

Пациенти в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

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

При деца, ривароксабан се дозира на базата на телесното тегло. Един експлораторен анализ не показва значимо влияние на поднорменото тегло или затлъстяването върху експозицията на ривароксабан при деца.

Междуетнически различия

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

Един експлораторен анализ не показва значими междуетнически различия в експозицията на ривароксабан при деца от японската, китайската и азиатската групи извън Япония и Китай в сравнение със съответната обща педиатрична популация.

Чернодробно увреждане

Възрастни пациенти с цироза и лека степен на чернодробно увреждане (клас A по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child

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

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При възрастни се наблюдава увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с лека (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерена (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежка (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) степен на бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

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

Липсват клинични данни при деца на 1 година или по-големи с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (ДВТ) 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6-239) mcg/l.

При педиатрични пациенти с остър ВТЕ, получаващи ривароксабан при доза, коригирана спрямо телесното тегло, водеща до експозиция, подобна на тази при възрастни пациенти с ДВТ, получаващи дневна доза 20 mg един път дневно, средната геометрична стойност на концентрациите (интервал 90%), получени при времевите интервали на вземане на пробите, представляващи приблизително максималните и минималните концентрации по време на дозовия интервал, са обобщени в Таблица 13.

Таблица 13: Обобщена статистика (средна геометрична стойност (90% интервал)) на плазмените концентрации на ривароксабан в стационарно състояние (mcg/l) според режима на дозиране и възрастта

Времеви интервали								
o.d.	N	12 - < 18 години	N	6 - < 12 години				
2,5-4 часа след прилагане	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 часа след прилагане	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				

b.i.d.	N	6 - < 12 години	N	2 - < 6 години	N	0,5 - < 2 години		
2,5-4 часа след прилагане	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c		
10-16 часа След прилагане	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 години	N	От раждането -< 2 години	N	0,5 - < 2 години	N	От раждането - < 0,5 години
0,5-3 часа след прилагане	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 часа след прилагане	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = един път дневно, b.i.d. = два пъти дневно, t.i.d. = три пъти дневно, n.c. = не е изчислено (not calculated)

Стойности под долната граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) са заместени с 1/2 LLOQ за изчислението на статистиката (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността не са установени при показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене при деца и юноши на възраст до 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

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

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

Ривароксабан е изследван при ювенилни плъхове при продължителност на лечението до

3 месеца, с начало от постнатален ден 4, което показва повишение на периинсуларна хеморагия, която не е зависима от дозата. Не е наблюдавано доказателство за специфична таргетна органна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Повидон К30
Макроголглицеролов хидроксистеарат
Натриев лаурилсулфат
Сукралоза
Малтодекстрин
Червен железен оксид
Аромат на лютива мента
Триетилцитрат
Глицерол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба,

Всеки филм, диспергиращ се в устата е опакован в 4-слойна ламинирана опаковка (т.е. саше от хартия/PET/Al/PE).

Вид опаковка

10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),

Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

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

Дата на първото разрешение: 19 септември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 20 mg филми, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 20 mg ривароксабан.

Помощно вещество с известно действие

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 0,250 mg макрогол глицеролов хидроксистеарат, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм, диспергиращ се в устата

Светлочервен правоъгълен, разтварящ се в устата тънък филм. Всеки филм е с размери приблизително 20 x 28 mm и дебелина 0,080 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

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

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

Педиатрична популация

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни

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

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

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

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

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

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

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

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

Ако се пропусне доза по време на фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21), пациентът трябва да приеме Ривароксабан Коанаа незабавно, за да осигури прием на 30 mg Ривароксабан Коанаа на ден. В този случай могат да се приемат две ородиспергиращи филми от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи с обичайния прием от 15 mg два пъти дневно, както е препоръчано, на следващия ден. Ако се пропусне доза по време на фазата на лечение с веднъж дневно, пациентът трябва да приеме Ривароксабан Коанаа незабавно и да продължи на следващия ден с приема с веднъж дневно, както е препоръчано. Дозата не трябва да се удвоява в рамките на същия ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

Лечение на венозна тромбоемболия (ВТЕ) и превенция на рецидив на ВТЕ при деца и юноши
Лечението с

Svariya при деца и юноши на възраст под 18 години трябва да започне след поне 5 дни първоначално парентерално антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

Дозата за деца и юноши се изчислява въз основа на телесното тегло.

- Телесно тегло от 30 до 50 kg: препоръчва се еднократна дневна доза от 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.
- Телесно тегло 50 kg или повече: препоръчва се еднократна дневна доза от 20 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.

Филмите Svariya не трябва да се предписват на пациенти с телесно тегло под 30 kg.

Теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се преразглежда редовно. Това е необходимо, за да се гарантира, че се поддържа терапевтична доза. Корекция на дозата трябва да се прави само въз основа на промени в телесното тегло.

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

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрични пациенти:

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

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Svariya

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

Преминаване от лечение с Svariya към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Възрастни:

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

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

- За профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

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

Педиатрична популация:

- Деца и юноши с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация 50 - 80 ml/min/1,73 m²): не се налага корекция на дозата, на базата на данни при възрастни и ограничени данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2).
- Деца и юноши с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²): Svariуане се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Телесно тегло

Без корекция на дозата при възрастни (вж. точка 5.2)

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

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Пациенти, подложени на кардиоверзио

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

При кардиоверзио насочвано от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Начин на приложение

Svariya 20 mg Диспергиращи се филми са предназначени за перорална употреба и трябва да се приемат с храна, а също и със или без вода (вж. точка 5.2). Филмът трябва да се остави да се разпадне в устата на пациента, преди да бъде погълнат със слюнка.

1. За да отворите сашето, то трябва да се държи с по-късата страна нагоре, което е маркирано със стрелка.
2. След това сашето трябва да се отвори чрез внимателно отлепване на двете части в маркировката на стрелката. Всяка част трябва да се държи между палеца и показалеца, като се използва по една ръка за всяка част.
3. Двете части на сашето трябва да бъдат разкъсани в противоположни посоки, докато се отделят напълно. Филмът, диспергиращ се в устата ще бъде видим и ще е разположен върху една от половините на сашето.
4. Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се отстрани от сашето със сухи пръсти и да се постави директно върху езика. Устата на пациента трябва да е празна. Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се вземе незабавно, след като сашето е отворено

Важно: филмът, диспергиращ се в устата не трябва да се докосва с мокри ръце. .

4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене.

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

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ),

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

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Риск от хеморагия

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

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

Други рискови фактори за кървене

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

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

Пациенти с раково заболяване

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

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

Пациенти с клапни протези

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

Пациенти с антифосфолипиден синдром

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

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

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

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

Спинална/епидурална анестезия или пункция

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

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

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

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

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

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция Svariya 15 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията. Приемът на Svariya трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или

хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

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

Дерматологични реакции

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

Информация за помощните вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

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

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

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

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване от 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната CRmaxR.

Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

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

Антикоагуланти

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

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

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

НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

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

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

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

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

SSRI/SNRI

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

Варфарин

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

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

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан с успоредно намаляване на

фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион 2Т (Hypericum perforatum) 2Т) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

Други съпътстващи терапии

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

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

Показание	Брой	Обща дневна доза	Максимална
-----------	------	------------------	------------

	пациенти*		Продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца
	3 256**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

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

** От проучването VOYAGER PAD

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 2) (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-

долу). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

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

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите

Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение	39,5% от пациентите	4,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**
	8,38 на 100 пациентогодини#	0,74 на 100 пациентогодини***#

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

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

*** Приложен е селективен подход за събиране нежелани събития

От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

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

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 3: Всички нежелани реакции, съобщени при възрастни пациенти в клинични проучвания фаза III или при постмаркетингова употреба* и в две проучвания фаза II и две проучвания фаза III при педиатрични пациенти

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

	дерматит, ангиоедем и алергичен оток		анафилактиче ншок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптиза			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците,кървене от стомашно- чревни я тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки,диспепсия, гадене, запек ^A , диария,повръщане ^A	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница,повишаван е на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, Хепатит(включително хепатоцелуларно увреждане) Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens- Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в	Хемартроза	Кръвоизлив в		Компартмент

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

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

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

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ

Оценката на безопасността при деца и юноши е базирана на данните относно безопасността от две открити активно контролирани проучвания фаза II и едно - фаза III при педиатрични пациенти от раждането до възраст под 18 години. Откритията, свързани с безопасността, в повечето случаи са подобни между ривароксабан и компаратора при различните педиатрични възрастови групи. Общо профилът на безопасност при 412-те деца и юноши, лекувани с ривароксабан, е подобен на този, наблюдаван при възрастната популация и съвместим при възрастовите подгрупи, въпреки че оценката е ограничена от малкия брой пациенти. При педиатричните пациенти, главоболие (много чести, 16,7%), повишена температура (много чести, 11,7%), епистаксис (много чести, 11,2%), повръщане (много чести, 10,7%), тахикардия (чести, 1,5%), повишаване на билирубина (чести, 1,5%) и повишен конюгиран билирубин (нечести, 0,7%) са съобщавани по-често в сравнение с възрастните. Съвместима с възрастната популация менорагия е наблюдавана при 6,6% (чести) от юношите от женски пол след менархе. Тромбоцитопенията, както е наблюдавано по време на постмаркетинговия опит при възрастната популация, е честа (4,6%) при педиатричните клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции при педиатричните пациенти са предимно леки до умерени по тежест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

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

Поведение при кървене

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

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

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на специфично неутрализиращо средство за инхибитор на фактор Ха (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на ривароксабан, или на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при възрастни и деца, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидиви, персентилите 5/95 за PT (Неопластин) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 секунди,

а за 20 mg ривароксабан веднъж дневно от 15 до 30 секунди. По време на най-ниската концентрация (8 - 16 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 секунди, а за 20 mg веднъж дневно (18 - 30 часа след приема на таблетката) от 13 до 20 секунди.

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

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци (n=22), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (РСС), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Неопластин с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

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

Педиатрична популация

Анализът на РТ (реагент - неопластин), aPTT и анти-Ха (с калибриран количествен тест) показва тясна връзка с плазмените концентрации при деца. Връзката между анти-Ха и плазмените концентрации е линейна с наклон близо до 1. Могат да възникнат индивидуални несъответствия с по-високи или по-ниски анти-Ха стойности, в сравнение със съответните плазмени концентрации. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на клинично лечение с ривароксабан. Все пак, ако е клинично показано, концентрациите на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за анти-фактор Ха в mcg/l (вж. Таблица 13 в точка 5.2 за диапазоните на наблюдаваните плазмени концентрации на ривароксабан при деца). Долната граница на количествените определяния трябва да се има предвид, когато се използва анти-Ха тестът за количествено определяне на плазмените концентрации на ривароксабан при деца. Не е установен праг за ефикасност или събития, свързани с безопасността.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

При основното двойно слъпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или ривароксабан 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min), или варфарин с титриране на дозата до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Медианната продължителност на проведеното лечение, е 19 месеца, а общата продължителност е до 41 месеца.

34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина и 11,4% са лекувани с клас III антиаритмично средство, включително амиодарон.

Ривароксабан е с не по-малка ефективност от варфарин за първичната съставна крайна точка за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията по протокол на лечение инсулт или системна емболия се наблюдават при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и при 241 на варфарин (2,16% на година) (HR 0,79; ДИ 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 за не по-малка ефективност). От всички рандомизирани пациенти, които са анализирани по ИТТ, първични събития се развиват при 269 на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година) (HR 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; P<0,001 за не по-малка ефективност; P=0,117 за превъзходство). Резултатите за вторичните крайни точки, както са изследвани в йерархичен порядък в ИТТ анализа, са показани на Таблица 4.

Сред пациентите в групата на варфарин INR стойностите са в границите на терапевтичния диапазон (2,0 до 3,0) средно 55% от времето (медиана 58%, интерквартилен диапазон 43 до 71). Ефектът на ривароксабан не се различава на ниво централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при квантилите с еднакъв размер (P=0,74 за взаимодействие). В най-горния квантил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (HR) за ривароксабан спрямо варфарин е 0,74 (95% ДИ, 0,49 - 1,12).

Честотата на основните резултати за безопасност (големи и неголеми клинично значими кръвоизливи) са подобни за двете терапевтични групи (вж. Таблица 5).

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF

Проучвана популация	ИТТ анализ на ефикасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане) Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични границы 2,0 до 3,0) Честота на събитието (100 пациенто-години)	HR (95% ДИ) p-стойност, тест за превъзходство
Инсулт и системна емболия извън ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Инсулт, системна емболия извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Инсулт, системна емболия извън ЦНС, съдова смърт и инфаркт на миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Инсулт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Системна емболия извън ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Инфаркт на миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Таблица 5: Резултати за безопасност от фаза III ROCKET AF

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

Големи и не-големи клинично значими кръвоизливи	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Смърт в резултат на кървене*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Кървене от критичен орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Интракраниален кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Кръвопреливане на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Неголеми клинично значими кръвоизливи	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смъртност по всякакви причини	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

а) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

* Номинално значими

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

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 162 000 пациенти от четири държави ривароксабан е предписан за профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. Честотата на събитията за исхемичен инсулт е 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) за 100 пациентогодини. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) за вътречерепен кръвоизлив, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) за стомашно-чревно кървене, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) за урогенитално кървене и 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) за друго кървене.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайната точка (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани досега с перорални антикоагуланти и лекувани предварително) с неклапно предсърдно мъждене планирано за кардиоверзио, за да се направи сравнение между ривароксабан и адаптирана доза АВК (рандомизирано 2:1), за превенция на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез TEE (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системна емболия несвързан с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечносъдова смърт) са се появили при 5 (0,5%) пациенти в групата на ривароксабан (n=978) и 5 (1,0%) пациента в групата на АВК

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

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

Извършено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) с 2124 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ, с поставяне на стент за първично атеросклеротично заболяване, за сравняване на безопасността на две схеми на ривароксабан и една VKA-схема. Пациентите са били разпределени на случаен принцип 1:1:1 за обща 12-месечна терапия. Пациенти с анамнеза за инсулт или ПИП са изключени.

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

Първичната крайна точка за безопасност, клинично значимите случаи на кървене, се появяват при 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) участници в група 1, група 2 и група 3, респективно (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 и HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, респективно).

Вторичната крайна точка (съставена от сърдечно-съдови събития СС смърт, МИ или инсулт), е наблюдавана при 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) пациенти в група 1, група 2 и група 3, съответно. Всяка от схемите на ривароксабан показва значително намаляване на клинично значимите случаи на кървене, в сравнение с VKA-схемата при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент.

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

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

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви.

Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

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

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

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

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

И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до

постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ($\square$ 2,0). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

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

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

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

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

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

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 6) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ($p < 0,0001$ (тест за не по-малка ефективност)); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (тест за превъзходство)).

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с HR 0,67 (95% ДИ= 0,47 - 0,95), номинална p стойност $p = 0,027$ в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от

времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ($p = 0,932$ за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра HR при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ; 0,35 - 1,35).

Честотата на първичните резултати, свързани с безопасността (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и вторичните резултати свързани с безопасността (големи кръвоизливи) е сходна при двете терапевтични групи.

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

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Доза и продължителност на лечението	РивароксабанР а) 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВКР б) 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

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

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

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

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2405)) с HR 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

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

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ 0	0	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)

Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

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

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

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

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

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=4150	Еноксапарин/АВК ^{б)} 3, 6 или 12 месеца N= 4131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматична рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Голямо или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

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

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

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

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на	Ривароксабан ^{а)}	Еноксапарин/АВК ^{б)}

лечението	6 или 12 месеца N=602	6 или 12 месеца N= 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматична рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Летален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

а) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

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

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

Проучвана популация	396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Ривароксабан 20 mg веднъж дневно N=1 107	Ривароксабан 10 mg веднъж Дневно N=1 127	N=1 127 АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Летален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системна емболия извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

клинична полза)			
* $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)			
** $p < 0,001$ (превъзходство) ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)			
+ Ривароксабан 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (номинална)			
++ Ривароксабан 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (номинална)			

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

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

В постмаркетингово неинтервенционално проучване при повече от 40 000 пациенти без анамнеза за рак, от четири държави, ривароксабан е предписан за лечение или профилактика на ДВТ и БЕ. Честотата на събитията на 100 пациентогодини за симптоматични/клинично значими ВТЕ/тромбоемболични събития, водещи до хоспитализация, е в диапазон от 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) за Обединеното Кралство до 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) за Германия. Кървене, което води до хоспитализация, настъпва с честота на събитията на 100 пациентогодини 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) за вътречерепен кръвоизлив, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) за стомашно-чревно кървене, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) за урогенитално кървене и 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) за друго кървене.

Педиатрична популация

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при педиатрични пациенти

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

Проучването EINSTEIN Junior фаза III е рандомизирано, активно контролирано, отворено, многоцентрово клинично проучване при 500 педиатрични пациенти (на възраст от раждането до < 18 години) с потвърден остър ВТЕ. Имало е 276 деца на възраст 12 до < 18 години, 101 деца на възраст 6 до < 12 години, 69 деца на възраст 2 до < 6 години и 54 деца на възраст < 2 години.

Индексният ВТЕ е класифициран като едно от следните: ВТЕ във връзка с централен венозен катетър (ЦВК-ВТЕ; 90/335 пациенти в групата на ривароксабан, 37/165 пациенти в групата на сравнително лечение), церебрална венозна и синусова тромбоза (ЦВСТ; 74/335 пациенти в групата на ривароксабан, 43/165 пациенти в групата на сравнително лечение) и всички други, включително ДВТ и БЕ (не-ЦВК-ВТЕ; 171/335 пациенти в групата на ривароксабан, 85/165 пациенти в групата на сравнително лечение). Най-често представената индексна тромбоза при деца на възраст 12 до < 18 години е не-ЦВК-ВТЕ при 211 (76,4%); при деца на възраст 6 до < 12 години и на възраст 2 до < 6 години – ЦВСТ, съответно при 48 (47,5%) и 35 (50,7%); и при деца на възраст < 2 години - ЦВК-ВТЕ при 37 (68,5%). Не е имало деца <

6 месеца с ЦВСТ в групата на ривароксабан. 22 от пациентите с ЦВСТ са имали инфекция на ЦНС (13 пациенти в групата на ривароксабан и 9 пациенти в групата на сравнително лечение).

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

Пациентите са получили първоначално лечение с терапевтични дози нефракциониран хепарин (НФХ), хепарин с ниско молекулно тегло (ХНМТ), или фондапаринукс за най-малко 5 дни и са рандомизирани 2:1 да получават или дози ривароксабан, коригирани спрямо телесното тегло, или сравнителни лекарства в групата на сравнително лечение (хепарини, АВК) за 3-месечен период на лечение в основното проучване (1 месец при деца < 2 години с ЦВК-ВТЕ). В края на периода на лечение в основното проучване диагностичното образно изследване, направено на изходно ниво, е направено повторно, ако е било клинично приложимо. Лечението в проучването е можело да бъде спряно в този момент или по преценка на Изследователя да бъде продължено общо за до 12 месеца (при деца <2 години с ЦВК-ВТЕ – до 3 месеца).

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ ВТЕ. Първичният резултат за безопасност е комбинацията от голям кръвоизлив и клинично значим не-голям кръвоизлив (КЗНГК). Всички резултати за ефикасност и безопасност са проверени и потвърдени централно от независима комисия, заслепена за определеното лечение. Резултатите за ефикасност и безопасност са показани в Таблицы 11 и 12 по-долу.

Събития на рецидивиращ ВТЕ са възникнали в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 5 от 165 пациенти. Комбинацията от голям кръвоизлив и КЗНГК е докладвана при 10 от 329 пациенти (3%), лекувани с ривароксабан и при 3 от 162 пациенти (1,9%), лекувани с компаратора. Нетна клинична полза (симптоматичен рецидивиращ ВТЕ плюс събития на голям кръвоизлив) е съобщена в групата на лечение с ривароксабан при 4 от 335 пациенти и в групата на сравнително лечение при 7 от 165 пациенти. Нормализиране на тромботичното обременяване при повторното образно изследване е възникнало при 128 от 335 пациенти на лечение с ривароксабан и при 43 от 165 пациенти в групата на сравнително лечение. Тези находки обикновено са подобни сред възрастовите групи. В групата на ривароксабан е имало 119 (36,2%) деца с някакво кървене, възникнало при лечението, а в групата на сравнително лечение е имало 45 (27,8%) деца.

Таблица 11: Резултати за ефикасност в края на основния период на лечение

Събитие	Ривароксабан N=335*	Компаратор N=165*
Рецидивиращ ВТЕ (първичен резултат за ефикасност)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2% - 6,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване при повторното образно изследване	5 (1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6% – 7,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване + без промяна при повторното образно изследване	21 (6,3%; 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3% – 17,4%)
Нормализиране при повторното образно изследване	128 (38,2%; 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8% - 33,0%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ +	4 (1,2%; 95% CI	7 (4,2%; 95% CI

голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	0,4% - 3,0%)	2,0% - 8,4%)
Летален или нелетален белодробен емболизъм	1 (0,3%; 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0% – 3,1%)

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

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

	Ривароксабан N=329*	Компаратор N=162*
Комбинация: голям кръвоизлив + КЗНГК (първичен резултат за безопасност)	10 (3,0%; 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5% - 5,3%)
Голям кръвоизлив	0 (0,0%; 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2% - 4,3%)
Някакво кървене, възникнало при лечението	119 (36,2%)	45 (27,8%)

- SAF= набор за анализ на безопасността (safety analysis set), всички деца, които са били рандомизирани и са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство

Профилът на ефикасност и безопасност на ривароксабан е в голяма степен подобен между педиатричната популация с ВТЕ и възрастната популация с ДВТ/БЕ, въпреки това, делът на участниците с някакво кървене е по-висок в педиатричната популация с ВТЕ в сравнение с възрастната популация с ДВТ/БЕ.

Пациенти с високорисков тройнопозитивен антифосфолипиден синдром

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Svariувъв всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Следващата информация е базирана на данни, получени при възрастни.

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации (C_{RmaxR}) се достигат

2 - 4 часа след приема на таблетката.

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

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

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна ривароксабан таблетки 10 mg, 15 mg и 20 mg показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и CR_{max}R в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Биоеквивалентността беше доказана за лекарствената форма филм диспергиращ се в устата в сравнение с таблетката при доза 10 mg на гладно, както и при доза от 20 mg след хранене.

Педиатрична популация

Деца са получили ривароксабан таблетка или перорална суспензия по време на или непосредствено след хранене или прием на храна и с обичайна порция течност, за да се гарантира надеждно дозиране при деца. Както при възрастните, ривароксабан се абсорбира веднага след перорално приложение под формата на таблетка или гранули за перорална суспензия при децата. Не е наблюдавана разлика нито в скоростта, нито в степента на абсорбция между лекарствените форми таблетка и гранули за перорална суспензия. Липсват ФК данни след интравенозно приложение при деца, така че абсолютната бионаличност на ривароксабан при деца е неизвестна. Установено е намаляване на относителната бионаличност при повишаващи се дози (в mg/kg телесно тегло), предполагащо ограничения на абсорбцията при по-високи дози, дори при прием заедно с храна.

20 mg филми, диспергиращи се в устата трябва да се приема при хранене или с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

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

Педиатрична популация

In vitro данните не показват значими разлики в свързването на ривароксабан с плазмените протеини при деца сред различните възрастови групи и в сравнение с възрастни. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алометрична функция, със средна стойност 113 l при лице с телесно тегло 82,8 kg.

Биотрансформация и елиминиране

При възрастни, около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция. Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Bcrp (протеин на резистентност на рак на гърдата). Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Липсват данни за метаболизма, специфични за деца. Липсват ФК данни след интравенозно приложение на ривароксабан при деца. Клирънсът (CL), изчислен чрез популационно ФК моделиране при деца (възрастов диапазон 0 до < 18 години) след перорално приложение на

ривароксабан, зависи от телесното тегло и може да бъде описан с алометрична функция, със средна стойност 8 l/час за лице с телесно тегло 82,8 kg. Средните геометрични стойности за полуживота на диспозиция ($t_{1/2}$), изчислени чрез популационно ФК моделиране, намаляват с намаляването на възрастта и варират от 4,2 часа при юноши до приблизително 3 часа при деца на възраст 2-12 години и се понижават до 1,9 и 1,6 часа, съответно при деца на възраст 0,5- < 2 години и по-малки от 0,5 години.

Специални популации

Пол

При възрастни, не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол. Един експлораторен анализ не показва значими различия в експозицията на ривароксабан между деца от мъжки и женски пол.

Пациенти в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

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

При деца, ривароксабан се дозира на базата на телесното тегло. Един експлораторен анализ не показва значимо влияние на поднорменото тегло или затлъстяването върху експозицията на ривароксабан при деца.

Междуетнически различия

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

Един експлораторен анализ не показва значими междуетнически различия в експозицията на ривароксабан при деца от японската, китайската и азиатската групи извън Япония и Китай в сравнение със съответната обща педиатрична популация.

Чернодробно увреждане

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

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

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При възрастни се наблюдава увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининов клирънс. При индивиди с лека (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерена (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и

тежка (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) степен на бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

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

Липсват клинични данни при деца на 1 година или по-големи с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (ДВТ) 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6 - 239) mcg/l.

При педиатрични пациенти с остър ВТЕ, получаващи ривароксабан при доза, коригирана спрямо телесното тегло, водеща до експозиция, подобна на тази при възрастни пациенти с ДВТ, получаващи дневна доза 20 mg един път дневно, средната геометрична стойност на концентрациите (интервал 90%), получени при времеви интервали на вземане на пробите, представляващи приблизително максималните и минималните концентрации по време на дозовия интервал, са обобщени в Таблица 13.

Таблица 13: Обобщена статистика (средна геометрична стойност (90% интервал)) на плазмените концентрации на ривароксабан в стационарно състояние (mcg/l) според режима на дозиране и възрастта

Времеви интервали								
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

o.d.	N	12 - < 18 години	N	6 - < 12 години				
2,5-4 часа след прилагане	171	241,5 (105- 484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 часа след прилагане	151	20,6 (5,69- 66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 - < 12 години	N	2 - < 6 години	N	0,5 - < 2 години		
2,5-4 часа след прилагане	36	145,4 (46,0- 343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 часа след прилагане	33	26,0 (7,99- 94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.- n.c.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 години	N	От раждането -< 2 години	N	0,5 - < 2 години	N	От раждането - < 0,5 години
0,5-3 часа след прилагане	5	164,7 (108- 283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9- 346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 часа след прилагане	5	33,2 (18,7- 99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5- 65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = един път дневно, b.i.d. = два пъти дневно, t.i.d. = три пъти дневно, n.c. = не е изчислено (not calculated)

Стойности под долната граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) са заместени с 1/2 LLOQ за изчислението на статистиката (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността не са установени при показанието профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене при деца и юноши на възраст до 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Повидон К30
Макроголглицеролов хидроксистеарат
Натриев лаурилсулфат
Сукралоза
Малтодекстрин
Червен железен оксид
Аромат на лютива мента
Триетилцитрат
Глицерол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба,

Всеки филм, диспергиращ се в устата е опакован в 4-слойна ламинирана опаковка (т.е. саше от хартия/PET/Al/PE).

Вид опаковка

10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

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

Дата на първото разрешение: 19 септември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(и) за освобождаването на партидата

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание (вижте Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтни дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в(7) от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да предостави образователен пакет преди пускането на пазара, насочен към всички лекари, които се очаква да предписват/използват Svariya. Образователният пакет е насочен към повишаване на осведомеността относно потенциалния риск от кървене по време на лечение с Svariya и предоставяне на насоки за управление на този риск. Образователният пакет за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия лекар
- Сигнални карти за пациента [Текстът е включен в Приложение III]

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на Ръководството за предписващия лекар, заедно с план за комуникация, с националния компетентен орган във всяка държава членка преди разпространението на образователния пакет

на нейна територия. Ръководството за предписващия лекар трябва да съдържа следните ключови съобщения за безопасност:

- Данни за популациите, при които потенциално съществува повишен риск от кървене
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови популации
- Насоки относно преминаване от или към лечение с ривароксабан
- Необходимост от прием на 15 mg и 20 mg с храна
- Поведение при случаи на предозиране
- Използване на коагулационни тестове и тяхната интерпретация
- Препоръка всички пациенти да бъдат посъветвани относно:
 - Признаци или симптоми на кървене и кога да потърсят помощ от медицински специалист.
 - Значение на спазването на режима на лечение
 - Необходимостта от прием на 15 mg и 20 mg с храна
 - Необходимостта винаги да носят със себе си Сигналната карта на пациента, която е включена във всяка опаковка
 - Необходимостта да информират здравните специалисти, че приемат Ривароксабан Коапаа, ако се наложи да се подложат на операция или инвазивна процедура.

ПРУ трябва също така да предостави Сигнална карта на пациента във всяка опаковка на лекарството, чийто текст е включен в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филми, диспергиращи се в устата
10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Svariya10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Включен е 2D баркод с уникален идентификационен номер.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ПОСОЧВАТ НА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 15 mg филми, диспергиращи се в устата
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филми, диспергиращи се в устата
10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Svariya15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Включен е 2D баркод с уникален идентификационен номер.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ПОСОЧВАТ НА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки филм, диспергиращ се в устата съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филми, диспергиращи се в устата
10 филма, диспергиращи се в устата
30 филма, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Svariya20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Включен е 2D баркод с уникален идентификационен номер.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМАЛНИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ПОСОЧВАТ ВЪРХУ БЛИСТЕРИТЕ
ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 10 mg филм, диспергиращ се в устата
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT

5. ДРУГО

Обелете тук

**МИНИМАЛНИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ПОСОЧВАТ ВЪРХУ БЛИСТЕРИТЕ
ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 15 mg филм, диспергиращ се в устата

ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT

5. ДРУГО

Обелете тук

**МИНИМАЛНИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЕ ПОСОЧВАТ ВЪРХУ БЛИСТЕРИТЕ
ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Svariya 20 mg филм, диспергиращ се в устата

ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT

5. ДРУГО

Обелете тук

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

[Svariya10 mg/15 mg/20 mg филми диспергиращи се в устата]

Карта за предупреждение на пациента

Shilpa (лого)

Svariya10 mg (отбележете предписаната доза)

Svariya15 mg (отбележете предписаната доза)

Svariya20 mg (отбележете предписаната доза)

♦ Носете тази карта винаги със себе си.

♦ Представете тази карта на всеки лекар или зъболекар преди лечението.

Аз съм на антикоагулантно лечение с Ривароксабан Коапаа (ривароксабан).

Име:

Адрес:

Дата на раждане:

Тегло:

Други лекарства/заболявания:

В случай на спешност, моля уведомете:

Име на лекаря:

Телефон на лекаря:

Печат на лекаря:

Моля уведомете също:

Име:

Телефон:

Връзка:

Информация за доставчиците на здравни услуги:

♦ INR стойностите не трябва да се използват, тъй като не са надеждна мярка за антикоагулантната активност на Svariya.

Какво трябва да знам за Svariya?

♦ Svariya разреди кръвта, което предотвратява образуването на опасни кръвни съсиреци.

♦ Svariya трябва да се приема точно според предписанията на Вашия лекар. За да се осигури оптимална защита от кръвни съсиреци, никога не пропускайте доза.

♦ Не трябва да спирате приема на Svariya, без първо да се консултирате с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвни съсиреци може да се увеличи.

♦ Преди да започнете приема на Svariya, информирайте Вашия лекар за всички други лекарства, които приемате в момента, сте приемали наскоро или възнамерявате да започнете да приемате.

♦ Информирайте Вашия лекар, че приемате Svariya, преди да се подложите на операция или инвазивна процедура.

Кога трябва да потърся съвет от моя лекар?

Когато приемате антикоагулант като Svariya, е важно да сте наясно с възможните му странични ефекти. Кървенето е най-честият страничен ефект. Не започвайте да приемате Svariya, ако знаете, че сте изложени на риск от кървене, без първо да

обсъдите това с Вашия лекар. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някакви признаци или симптоми на кървене, като например:

- ◆ болка
- ◆ подуване или дискомфорт
- ◆ главоболие, замайване или слабост
- ◆ необичайни синини, кървене от носа, кървене от венците, рани, които кървят дълго време
- ◆ менструален цикъл или вагинално кървене, което е по-обилно от нормалното
- ◆ кръв в урината, която може да е розова или кафява, червени или черни изпражнения
- ◆ кашлица с кръв или повръщане на кръв или материя, която прилича на кафена утайка

Как да приемам Svariya?

- ◆ За да се осигури оптимална защита, Svariya
 - 10 mg може да се приема с или без храна
 - 15 mg трябва да се приема с храна
 - 20 mg трябва да се приема с храна

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя
Ривароксабан Коанаа 10 mg филми, диспергиращи се в устата
ривароксабан (rivaroxaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Svariya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Svariya
3. Как да приемате Svariya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Svariya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Svariya и за какво се използва

Svariya съдържа активното вещество ривароксабан и се използва при възрастни за

- предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става. Вашият лекар Ви е предписал това лекарство, понеже след операцията имате повишен риск от поява на съсиреци.
- лечение на съсиреци във вените на краката Ви (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите Ви дробове (белодробен емболизъм) и за предпазване от повторното им образуване в кръвоносните съдове на краката и/или в белите дробове.

Svariya принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирване (фактор Ха) и по този начин намалява способността на кръвта да образува съсиреци.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете

Не приемайте Svariya

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно кървене
- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)
- ако приемате лекарства за предпазване от образуване на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато промените антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

Не приемайте Svariya и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Svarya.

Обърнете специално внимание при употребата на Svarya

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
 - умерено или тежко бъбречно заболяване, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
 - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен (вж. точка “Други лекарства и Svarya”)
 - нарушения на кръвосъсирването
 - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
 - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр. възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащосенанапр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода), или тумори, разположени в стомаха или червата, или гениталния тракт, или уринарния тракт
 - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (ретинопатия)
 - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (bronhiektazii) или кървене от белия дроб в миналото
- ако имате сърдечна клапна протеза
ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на съсирек от белите Ви дробове.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Svarya. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Ви предстои операция

- Много е важно да приемате Svarya преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако планираната хирургична операция предполага поставяне на катетър или инжекция в гръбначния Ви канал (напр. за епидурална или спинална анестезия или за намаляване на болката):
 - много е важно да приемете Svarya точно в часа, предписан Ви от Вашия лекар
 - информирайте Вашия лекар веднага, ако почувствате изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, понеже са необходими спешни мерки.

Деца и юноши

Филмите, диспергиращи се в устата Svarya 10 mg **не се препоръчва да се използват от лица на възраст под 18 години.** Няма достатъчно информация за употребата им при деца и юноши.

Други лекарства и Svarya

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате,наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Ако приемате

- някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол,
- посаконазол), освен ако не са само за кожно приложение
- кетоназол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато организмът произвежда излишък от кортизол)

- някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
- някои противовирусни лекарства за ХИВ / СПИН (напр. ритонавир)
- други лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. еноксапарин,
- клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
- противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
- дронедарон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм.

някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (SNRI))

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Svariya, понеже ефектът на Svariya може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно. Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язви.

• **Ако приемате**

- някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), (растителен продукт, използван за депресия),
- рифампицин (антибиотик)

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Svariya, понеже ефектът на Svariya може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Svariya и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Svariya, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Svariya. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Svariya може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадък (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте, не карайте колело и не използвайте никакви инструменти или машини, ако имате тези симптоми.

Svariya съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филм, диспергиращ се в устата, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Svariya

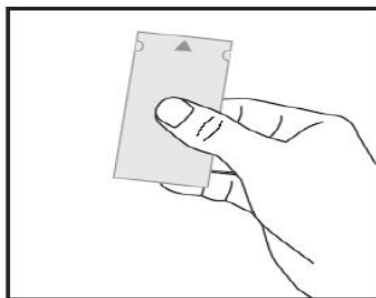
Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата са за перорално приложение и могат да се приемат със или без храна, както и със или без вода. Оставете филма да се разпадне в устата Ви, преди да го преглътнете със слюнка.

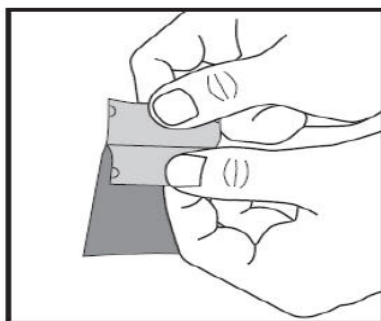
Указания за употреба на Svariya

Важно: Не докосвайте филма, диспергиращ се в устата с мокри ръце.

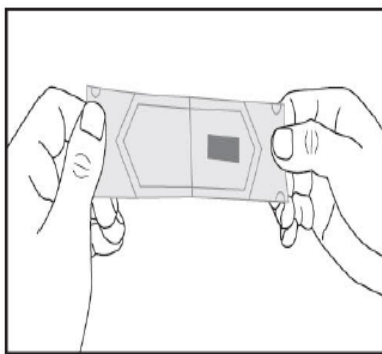
1. Вземете сашето, намерете стрелката, отбелязана на една от по-късите страни, и дръжте сашето с тази страна нагоре.



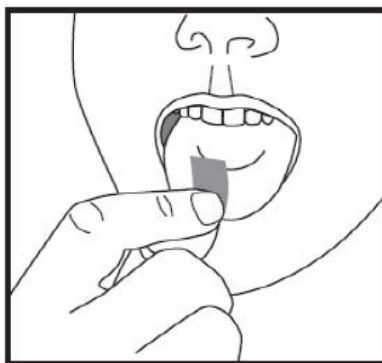
2. Внимателно отлепете двете части на сашето по линията, обозначена със стрелка. Сега можете да държите всяка част между палеца и показалеца си, като използвате една ръка за всяка част.



3. Внимателно разкъсайте двете части на сашето в противоположни посоки, докато се разделят. Сега филмът, диспергиращ се в устата е видим и е разположен върху една от разделените части на сашето.



4. Извадете филма, диспергиращ се в устата със сухи пръсти от сашето и го поставете в устата си директно върху езика. Той ще се разтвори бързо, така че да може лесно да се преглътне.



Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се постави в устата, върху езика. Устата Ви трябва да е празна, а пръстите сухи, преди да поставите филма, диспергиращ се в устата върху езика. Трябва да се приеме веднага след отваряне на сашето.

Каква доза да приемате

- Предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става. Препоръчителната доза е един филм, диспергиращ се в устата Svariya от 10 mg един път дневно.
- Лечение на съсиреци във вените на краката Ви и на съсиреци в кръвоносните съдове на белите Ви дробове и за предпазване от повторно образуване на съсиреци.

След най-малко 6-месечно лечение на съсиреци препоръчителната доза е или един филм, диспергиращ се в устата 10 mg един път дневно, или един филм, диспергиращ се в устата 20 mg един път дневно. Вашият лекар Ви е предписал Svariya 10 mg веднъж дневно.

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата може да се приемат със или без храна.

Кога да приемате Svariya

Приемайте филма, диспергиращ се в устата всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете. Постарайте се да приемате филма, диспергиращ се в устата по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължава лечението.

За предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става:

Вземете първия филм 6 - 10 часа след операцията.

Ако сте били подложени на голяма операция на тазобедрената става, обикновено ще приемате филмите в продължение на 5 седмици.

Ако сте били подложени на голяма операция на коляното, обикновено ще приемате филмите в продължение на 2 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Svariya

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече филми, диспергиращи се в устата Svariya от необходимото. Приемът на повече Svariya от необходимото повишава риска от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Svariya

Ако сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Приемете следващия филм, диспергиращ се в устата на следващия ден и след това продължете да приемате по един филм един път дневно, както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Svariya

Не спирайте приема на Svariya, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Svariya предпазва от развитието на едно сериозно заболяване.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци, Svariya може да доведе до кръвоизлив, който да е потенциално животозастрашаващ. Много силното кървене може също така да доведе до рязко спадане на кръвното налягане (шок). В някои случаи кръвоизливът може да не е видим.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- **Признаци на кървене**
 - кръвоизлив в мозъка или в черепа (симптомите могат да включват главоболие, едностранна слабост, повръщане, гърчове, намалено ниво на съзнанието и скованост във врата. Сериозен спешен медицински случай. Потърсете медицинска помощ незабавно!)
 - продължително или много силно кървене
 - силна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението.

- **Признаци на тежки кожни реакции**
 - разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или язви по лигавицата, напр. по устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза).
 - лекарствена реакция, която причинява обрив, повишена температура, възпаление на вътрешните органи, отклонения в кръвните показатели и системно заболяване (DRESS синдром).

Честотата на тези нежелани реакции е много редки (до 1 на 10 000 души).

- **Признаци на тежки алергични реакции**
 - подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно спадане на кръвното налягане.
- Честотата на тежките алергични реакции е „много редки“ (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, може да засегнат до 1 на 10 000 души) и „нечести“ (ангиоедем и алергичен оток, може да засегнат до 1 на 100 души).

Обобщен списък на възможните нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата Ви може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кървене в стомаха или червата, кървене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кървене), кървене от носа, кървене от венците
- кървене в окото (включително кървене от бялото на очите)
- кървене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кървави храчки
- кървене от кожата или под кожата
- кървене след операция
- сълзящо кървене или изтичане на течност от хирургичната рана

- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- нарушена бъбречна функция (може да се установи при изследвания, назначени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене и повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или прималяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност, припадъци
- обрив, сърбеж по кожата
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на някои чернодробни ензими

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвоизлив в мозъка или в черепа (вижте по-горе, Признаци на кръвене)
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка или оток
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- алергични реакции, включително кожни алергични реакции
- нарушена чернодробна функция (може да се установи, ако лекарят Ви назначи изследвания)
- изследванията на кръвта може да покажат повишаване на билирубина, на някои
- панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- припадък
- общо неразположение
- ускорен сърдечен пулс
- сухота в устата
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кръвене в мускул
- холестаза (намалено отделяне на жлъчката), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
 - пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
 - локализирани отоци
- събиране на кръв (хематом) в слабините като усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия в крака Ви (псевдоаневризма)

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- натрупване на еозинофили (гранулоцити), вид бели кръвни клетки, които причиняват възпаление в белите дробове (еозинофилна пневмония)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- бъбречна недостатъчност след тежко кръвене
- нарушение на бъбречната функция, възникващо при антикоагулантно лечение, понякога с наличие на кръв в урината (нефропатия, свързана с антикоагуланти)
- повишено напрежение в мускулите на краката или ръцете след кръвене, което води до болки, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кръвене)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Svāriya

Да се съхранява на място, което е недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху всяко саше след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка и не се изискват специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазването на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Svāriya

- Активното вещество е ривароксабан.
- Другите съставки са:

микрористална целулоза, хипромелоза, повидон K30, макроголглицеролов хидроксистеарат, натриев лаурилсулфат, сукралоза, малтодекстрин, червен железен оксид, аромат на лютива мента, триетилцитрат, глицерол.

Как изглежда Svāriya и какво съдържа опаковката

Ривароксабан Коанаа 10 mg филми, диспергиращи се в устата са светлочервени, правоъгълни, разтворими в устата тънки филми.

Всеки филм, диспергиращ се в устата е опакована в 4-слойна ламинирана опаковка (т.е. саше от хартия/PET/Al/PE).

Вид опаковка:

10 филма, диспергиращи се устата

30 филма, диспергиращи се устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
number 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Испания

Производител

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя
Ривароксабан Коанаа 15 mg филми, диспергиращи се в устата
Ривароксабан Коанаа 20 mg филми, диспергиращи се в устата
ривароксабан (rivaroxaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Svariya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Svariya
3. Как да приемате Svariya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Svariya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява X и за какво се използва

Svariya съдържа активното вещество ривароксабан

Svariya се използва при възрастни за:

- предпазване от образуване на съсиреци в мозъка (инсулт) и в други кръвоносни съдове на тялото Ви, ако имате един вид сърдечна аритмия, наречена неклапно предсърдно мъждене.
- лечение на съсиреци във вените на краката Ви (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите Ви дробове (белодробен емболизъм) и за предпазване от повторното им образуване в кръвоносните съдове на краката и/или в белите дробове.

Svariya се използва при деца и юноши под 18 години и с телесно тегло 30 kg или повече за:

- лечение на кръвни съсиреци и предпазване от повторно образуване на кръвни съсиреци във вените или кръвоносните съдове на белите дробове след начално лечение от най-малко 5 дни с лекарства, които се инжектират, използвани за лечение на кръвни съсиреци.

Svariya принадлежи към група лекарства, наречени анти тромбозни средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирването (фактор Ха) и по този начин намалява склонността кръвта да образува съсиреци.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете

Не приемайте Svariya

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно кървене
- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)
- ако приемате лекарства за предпазване от образуване на съсиреци (напр. варфарин,

- дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят антикоагулантното лечение или докато получават хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържат отворен
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
 - ако сте бременна или кърмите.

Не приемайте Svarya и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Svarya.

Обърнете специално внимание при употребата на Svarya

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
 - тежко бъбречно заболяване при възрастни и умерено или тежко бъбречно заболяване при деца и юноши, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
 - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин) когато променят антикоагулантното лечение или докато получават хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържа отворен (вж. точка “Други лекарства и Svarya”)
 - нарушения, свързани с кървене
 - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
 - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр.
 - възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащо се на напр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода), или тумори, разположени в стомаха или червата, или гениталния тракт, или уринарния тракт
 - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (ретинопатия)
 - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (бронхиектазии) или кървене от белия дроб в миналото
- ако имате сърдечна клапна протеза
ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на съсирек от белите Ви дробове.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Svarya. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Ви предстои операция

- Много е важно да приемате Svarya преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална упойка, или за намаляване на болка):
 - Много е важно да приемате Svarya преди и след инжекцията или отстраняването на катетъра, точно когато Ви е казал Вашият лекар
 - Кажете на Вашия лекар веднага, ако усетите изтръпване или слабост в краката, или проблеми с червата или пикочния мехур, след края на упойката, тъй като е необходима спешна грижа.

Деца и юноши

Филмите, диспергиращи се в устата Svarya се препоръчват при деца с телесно тегло под 30 kg.

Няма достатъчно информация за употребата на Svariya при деца и юноши при показанията за възрастни.

Други лекарства и Svariya

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- **Ако приемате**
 - някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), освен ако са само за приложение върху кожата
 - кетоконазол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато организмът произвежда излишък от кортизол)
 - някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
 - някои противовирусни лекарства за ХИВ / СПИН (напр. ритонавир)
 - други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
 - противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
 - дронедазон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм
- някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI))

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Svariya, понеже ефектът на Svariya може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно. Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язва.

- **Ако приемате**
 - някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за депресия
 - рифампицин (антибиотик)

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Svariya, понеже ефектът на Svariya може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Svariya и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Svariya, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Svariya. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Svariya може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте, не карайте колело или не използвайте никакви инструменти или машини, ако имате тези симптоми.

Svariya съдържа лактоза и натрий

Макроголглицерол хидроксистеаратът може да причини стомашно разстройство и диария. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате X

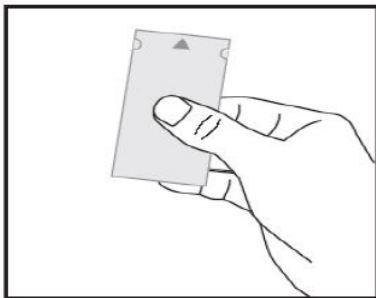
Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата са за перорално приложение и могат да се приемат със или без храна, както и със или без вода. Оставете филма да се разпадне в устата Ви, преди да го преглътнете със слюнка.

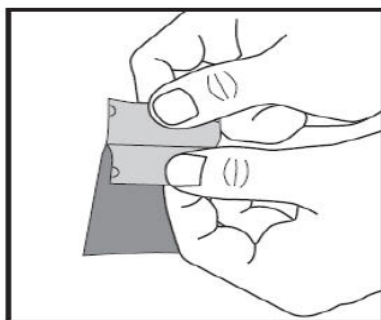
Указания за употреба на Svariya

Важно: Не докосвайте филма, диспергиращ се в устата с мокри ръце.

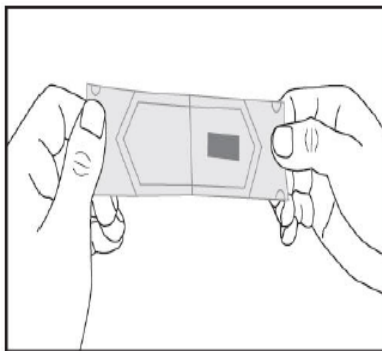
5. Вземете сашето, намерете стрелката, отбелязана на една от по-късите страни, и дръжте сашето с тази страна нагоре.



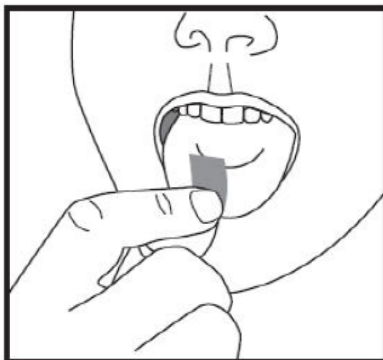
6. Внимателно отлепете двете части на сашето по линията, обозначена със стрелка. Сега можете да държите всяка част между палеца и показалеца си, като използвате една ръка за всяка част.



7. Внимателно разкъсайте двете части на сашето в противоположни посоки, докато се разделят. Сега филмът, диспергиращ се в устата е видим и е разположен върху една от разделените части на сашето.



8. Извадете филма диспергиращ се в устата със сухи пръсти от сашето и го поставете в устата си директно върху езика. Той ще се разтвори бързо, така че да може лесно да се преглътне.



Филмът, диспергиращ се в устата трябва да се постави в устата, върху езика. Устата Ви трябва да е празна, а пръстите сухи, преди да поставите филма, диспергиращ се в устата върху езика. Трябва да се приеме веднага след отваряне на сашето.

Каква доза да приемате

- Предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става Препоръчителната доза е един филм, диспергиращ се в устата Svariya от 10 mg един път дневно.
- Лечение на съсиреци във вените на краката Ви и на съсиреци в кръвоносните съдове на белите Ви дробове и за предпазване от повторно образуване на съсиреци.

След най-малко 6-месечно лечение на съсиреци препоръчителната доза е или един филм, диспергиращ се в устата 10 mg един път дневно, или един филм, диспергиращ се в устата от 20 mg един път дневно. Вашият лекар Ви е предписал Svariya 10 mg веднъж дневно.

Svariya 10 mg филми, диспергиращи се в устата може да се приемат със или без храна.

Колко доза да приемате

Възрастни

- За предотвратяване на образуване на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото
Препоръчителната доза е един ородиспергиращ се филм Ривароксабан Коанаа 20 mg веднъж дневно.
Ако имате проблеми с бъбреците, дозата може да бъде намалена до един ородиспергиращ се филм Ривароксабан Коанаа 15 mg веднъж дневно.
Ако се нуждаете от процедура за лечение на запушени кръвоносни съдове в сърцето (наречена перкутанна коронарна интервенция - PCI с поставяне на стент), има ограничени доказателства за намаляване на дозата до един ородиспергиращ се филм Ривароксабан Коанаа 15 mg веднъж дневно (или до един ородиспергиращ се филм Ривароксабан Коанаа 10 mg веднъж дневно, в случай че бъбреците ви не функционират правилно) в допълнение към антитромбоцитно лекарство като клопидогрел.
- За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове, както и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци.
Препоръчителната доза е един ородиспергиращ филм Ривароксабан Коанаа 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. За лечение след 3 седмици препоръчителната доза е един ородиспергиращ филм Ривароксабан Коанаа 20 mg веднъж дневно.

След поне 6 месеца лечение на кръвни съсиреци, Вашият лекар може да реши да продължи лечението с един ородиспергиращ филм от 10 mg веднъж дневно или един ородиспергиращ филм от 20 mg веднъж дневно.

Ако имате проблеми с бъбреците и приемате един ородиспергиращ филм Ривароксабан Коанаа 20 mg веднъж дневно, Вашият лекар може да реши да намали дозата за лечение след 3 седмици до един ородиспергиращ филм Ривароксабан Коанаа 15 mg веднъж дневно, ако рискът от кървене е по-голям от риска от образуване на друг кръвен съсирек.

Деца и юноши

Дозата на Svariya зависи от телесното тегло и се изчислява от лекаря.

- Препоръчаната доза за деца и юноши с телесно тегло между 30 kg и по-малко от 50 kg е едно Svariya 15 mg ородисперсивен филм веднъж дневно.
- Препоръчаната доза за деца и юноши с телесно тегло 50 kg или повече е една Svariya 20 mg ороразтворима филмова таблетка веднъж дневно.

Приемайте всяка доза Svariya с напитка (например вода или сок) по време на хранене.

Приемайте ороразтворимите филми всеки ден по едно и също време. Можете да си настроите аларма, за да не забравяте.

За родители или лица, полагащи грижи: моля, наблюдавайте детето, за да се уверите, че приема цялата доза.

Тъй като дозата на Svariya се определя според телесното тегло, е важно да посещавате редовно лекаря, тъй като дозата може да се наложи да бъде коригирана при промяна на теглото.

Никога не коригирайте дозата на Svariya сами. Лекарят ще коригира дозата, ако е необходимо.

Не разделяйте ороразтворимия филм, за да дадете по-малка доза. Ако е необходима по-ниска доза, моля, използвайте алтернативната форма на ривароксабан (гранули за перорална суспензия).

Ако изплюете дозата или повърнете

- по-малко от 30 минути след като сте приели Svariya, приемете нова доза.
- повече от 30 минути след като сте приели Svariya, не приемайте нова доза. В този случай приемете следващата доза Svariya по обичайното време.

Свържете се с Вашия лекар, ако многократно изплювате дозата или повръщате след приема на Svariya.

Кога да приемате Svariya

Приемайте ороразтворимите филми всеки ден, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Опитайте се да приемате ородисперсията филм (филмите) по едно и също време всеки ден, за да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението.

За да предотвратите образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото Ви:

Ако сърдечният Ви ритъм трябва да бъде възстановен до нормален чрез процедура, наречена кардиоверсия, приемайте Svariya по времето, което Ви е указал Вашият лекар.

Ако забравите да приемете Svariya

Възрастни, деца и юноши:

Ако приемате едно 20 mg ороразтворимо фолио или едно 15 mg ороразтворимо фолио веднъж дневно и сте пропуснали доза, приемете я веднага щом си спомните. Не приемайте повече от едно ороразтворимо фолио на ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващото ороразтворимо фолио на следващия ден и продължете да приемате по едно ороразтворимо фолио веднъж дневно.

Възрастни:

Ако приемате по едно 15 mg ородисперсно филмово покритие два пъти дневно и сте пропуснали доза, приемете я веднага щом си спомните. Не приемайте повече от две 15 mg ородисперсни филми в един ден. Ако сте пропуснали да приемете доза, можете да приемете две 15 mg ородисперсни филми едновременно, за да получите общо две ородисперсни филми (30 mg) в един ден. На следващия ден трябва да продължите да приемате по една 15 mg ородисперсна филма два пъти дневно.

Ако сте приели повече Svariya, отколкото трябва

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако сте приели прекалено много Svariya. Прекалено много Svariya увеличава риска от кървене.

Ако спрете да приемате Svariya

Не спирайте приема на Svariya, без да се консултирате първо с Вашия лекар, тъй като Svariya лекува и предотвратява сериозни състояния.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Подобно на други подобни лекарства за намаляване на образуването на кръвни съсиреци, Svariya може да причини кървене, което може да бъде потенциално животозастрашаващо. Прекомерното кървене може да доведе до внезапно понижаване на кръвното налягане (шок). В някои случаи кървенето може да не е очевидно.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако Вие или детето изпитате някой от следните нежелани реакции:

- **Признаци на кървене**

- кървене в мозъка или вътре в черепа (симптомите могат да включват главоболие, едностранна слабост, повръщане, гърчове, понижено ниво на съзнание и скованост на врата. Това е сериозно спешно състояние. Потърсете незабавно медицинска помощ!)
- продължително или прекомерно кървене
- изключителна слабост, умора, бледност, замаяване, главоболие, необяснимо подуване, задух, гръдна болка или ангина пекторис

Вашият лекар може да реши да Ви държи под по-внимателно наблюдение или да промени лечението.

- **Признаци на тежки кожни реакции**

- разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или лезии на лигавицата, например в устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза).
- лекарствена реакция, която причинява обрив, треска, възпаление на вътрешните органи, кръвни аномалии и системно заболяване (синдром на DRESS).

Честотата на тези нежелани реакции е много рядка (до 1 на 10 000 души).

- **Признаци на тежки алергични реакции**

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно понижаване на кръвното налягане.

Честотата на тежките алергични реакции е много рядка (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок; може да засегне до 1 на 10 000 души) и необичайна (ангиоедем и алергичен оток; може да засегне до 1 на 100 души).

Общ списък на възможните нежелани реакции, наблюдавани при възрастни, деца и юноши

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- намаляване на червените кръвни клетки, което може да доведе до побледняване на кожата и да причини слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, урогенитално кръвене (включително кръв в урината и силно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкани или кухини на тялото (хематома, синини)
- кашлица с кръв
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- изтичане на кръв или течност от хирургична рана
- подуване на крайниците
- болка в крайниците
- нарушена функция на бъбреците (може да се наблюдава при изследвания, извършени от Вашия лекар)
- треска
- коремна болка, лошо храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (симптомите могат да включват замаяване или припадък при изправяне)
- намалена обща сила и енергия (слабост, умора), главоболие, замаяване
- обрив, сърбеж по кожата
- кръвните изследвания могат да покажат повишение на някои чернодробни ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвене в мозъка или вътре в черепа (виж по-горе, признаци на кръвене)
- кръвене в ставата, което причинява болка и подуване
- тромбозитопения (нисък брой тромбоцити, които са клетки, помагачи на кръвта да се съсирва)
- алергични реакции, включително алергични кожни реакции
- нарушена функция на черния дроб (може да се наблюдава при изследвания, извършени от Вашия лекар)
- кръвните изследвания могат да покажат повишение на билирубина, някои панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- припадъци
- неразположение
- учестено сърцебиене
- сухота в устата
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- кръвене в мускул
- холестаза (намален жлъчен поток), хепатит, включително хепатоцелуларно увреждане (възпаление на черния дроб, включително увреждане на черния дроб)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- локално подуване
- събиране на кръв (хематома) в слабините като усложнение от сърдечна процедура, при която се вмъква катетър в артерията на крака (псевдоаневризма)

Много рядко (може да засегне до 1 на 10 000 души)

- натрупване на еозинофили, вид бели гранулоцитни кръвни клетки, които причиняват възпаление в белия дроб (еозинофилна пневмония)

С Неизвестно честота (честотата не може да бъде оценена въз основа на наличните данни)

- бъбречна недостатъчност след тежко кървене
- кървене в бъбреците, понякога с наличие на кръв в урината, което води до невъзможност на бъбреците да функционират правилно (нефропатия, свързана с антикоагуланти)
- повишено налягане в мускулите на краката или ръцете след кървене, което води до болка, подуване, промяна в усещанията, изтръпване или парализа (компартментен синдром след кървене)

Нежелани реакции при деца и юноши

Като цяло, нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Svariya, са били сходни по вид с тези, наблюдавани при възрастни, и са били предимно с лека до умерена тежест.

Нежелани реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- треска
- кървене от носа
- повръщане

Често (може да засегне до 1 на 10 души)

- учестено сърцебиене
- кръвните изследвания могат да покажат повишение на билирубина (жлъчен пигмент)
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити, които са клетки, спомагащи за съсирването на кръвта)
- силно менструално кървене

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвните изследвания могат да покажат повишение на подкатегория на билирубина (директен билирубин, жлъчен пигмент)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, които не са изброени в тази листовка. Можете също да съобщавате за нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Svariya

Да се съхранява на място, което е недостъпно за деца

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху всяко саше след EXP. Срокът на годност отнася отговаря на последния ден от посочения месеца.

Продуктът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка и не се изискват специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазването на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Svariya

- Активното вещество е ривароксабан.
- Другите съставки са:
микрокристална целулоза, хипромелоза, повидон К30, макроголглицеролов
хидроксистеарат, натриев лаурил сулфат, сукралоза, малтодекстрин, червен железен оксид,
аромат на лютив мента, триетил цитрат, глицерол.

Как изглежда Svariya и какво съдържа опаковката

Ривароксабан Коанаа 15 mg и 20 mg филми, диспергиращи се в устата са светлочервени, правоъгълни, разтворими в устата тънки филми.

Всеки филм, диспергиращ се в устата е опакован в 4-слойна ламинирана опаковка (т.е. саше от хартия/PET/Al/PE).

Вид опаковка

10 филма, диспергиращи се в устата

30 филма, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Carretera Nacional 340,

number 122, 4º 4a,

08960 Sant Just Desvern (Barcelona),

Испания

Производител

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>