

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 33,92 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “2,5” и триъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xarelto, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин, е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след остър коронарен синдром (ОКС) с повишени сърдечни биомаркери (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Xarelto, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) или симптоматична периферна артериална болест (ПАБ) с висок риск от исхемични събития.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 2,5 mg два пъти дневно.

- ОКС

Пациентите, приемащи Xarelto 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат и дневна доза от 75 - 100 mg АСК или дневна доза от 75 - 100 mg АСК в допълнение към дневна доза от 75 mg клопидогрел или към стандартна дневна доза тиклопидин.

Лечението на отделния пациент трябва да се оценява редовно като се преценява риска от исхемични събития срещу риска от кървене. Решение за продължаване на лечението повече от 12 месеца трябва да се вземе въз основа на състоянието на отделния пациент, тъй като опитът от употреба до 24 месеца е ограничен (вж. точка 5.1).

Лечението с Xarelto трябва да се започне възможно най-скоро след стабилизиране на ОКС (включително процедури за реваскуларизация); най-рано 24 часа след хоспитализацията и в момента, когато обичайно се преустановява парентералната антикоагулантна терапия.

- КАБ/ПАБ

Пациентите, приемащи Xarelto 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат и дневна доза от 75 - 100 mg АСК.

При пациенти след успешна процедура за реваскуларизация на долен крайник (хирургична или ендоваскуларна, включително хибридни процедури) поради симптоматична ПАБ, не трябва да се започва лечение, докато не се постигне хемостаза (вж. точка 5.1).

Продължителността на лечението трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент въз основа на редовни оценки и трябва да е съобразена със съотношението на риска от тромботични събития спрямо рисковете от кървене.

- ОКС, КАБ/ПАБ

Едновременно приложение с антиагрегантна терапия

При пациенти с остро тромботично събитие или съдова процедура и необходимост от двойна антиагрегантна терапия продължаването на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно трябва да бъде оценено в зависимост от вида на събитието или процедурата и схемата на приложение на антиагрегантни средства.

Безопасността и ефикасността на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с двойна антиагрегантна терапия са проучени само при пациенти

- със скорошен ОКС, в комбинация с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин (вж. точка 4.1) и
- след скорошна процедура за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ, в комбинация с АСК и, ако е приложимо, краткосрочна употреба на клопидогрел (вж. точки 4.4 и 5.1)

Пропусната доза

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да продължи приема с редовната доза, която е била препоръчана, при следващия планов прием. Не трябва да се приема двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза.

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

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на международното нормализирано съотношение (INR) могат да бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК 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 АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto 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 Xarelto към парентерални антикоагуланти

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto 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). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Xarelto 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. точки 4.4 и 5.2)

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4).

Телесно тегло

Без корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xarelto 2,5 mg таблетки при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto 2,5 mg таблетки при деца под 18-годишна възраст.

Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

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

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

4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене.

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

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

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).

Едновременно лечение на ОКС с антиагрегантна терапия при пациенти с предходен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ПИП) (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение на КАБ/ПАБ с АСК при пациенти с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или всякакъв инсулт в рамките на един месец (вж. точка 4.4).

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

При пациенти с ОКС ефикасността и безопасността на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно е изследвана в комбинация с антиагрегантни средства АСК самостоятелно или АСК плюс клопидогрел/тиклопидин.

При пациенти с висок риск от исхемични събития с КАБ/ПАБ, ефикасността и безопасността на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно са изследвани в комбинация с АСК.

При пациенти след скорошна процедура за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ, ефикасността и безопасността на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно са изследвани в комбинация само с антиагрегантното средство АСК или с АСК плюс краткосрочна терапия с клопидогрел. Ако се налага двойна антиагрегантна терапия с клопидогрел, тя трябва да е краткосрочна; трябва да се избягва дългосрочна антиагрегантна терапия (вж. точка 5.1).

Лечението в комбинация с други антиагрегантни средства, напр. празугрел или тикагрелор, не е проучено и не се препоръчва.

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 Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия (вж. точка 4.9).

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

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. По тази причина употребата на Xarelto в комбинация с двойна терапия с антиагрегантни средства при пациенти с установен повишен риск за кървене, трябва да се прецени на фона на ползите по отношение на профилактиката на атеротромботични събития. В допълнение тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

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

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

Бъбречно увреждане

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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина (АСК) и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точки 4.5 и 5.1).

Пациентите, лекувани с Xarelto и антиагрегантни средства, трябва да получават едновременно лечение с НСПВС само ако ползите надвишават риска от кървене.

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 гастроэзофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с ОКС и пациенти с КАБ/ПАБ:

- ≥ 75 години, ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин. Съотношението полза/риск от лечението трябва да се оценява редовно на индивидуална база.
- с по-ниско телесно тегло (< 60 kg), ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин.
- Пациенти с КАБ с тежка симптоматична сърдечна недостатъчност. Данни от проучване показват, че такива пациенти може да имат по-малко полза от лечение с ривароксабан (вж. точка 5.1).

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 тромبوпрофилактика при пациенти, които наскоро са преминали транскатетърна смяна на аортната клапа (TAVR). Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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 инсулт в миналото и/или ПИП

Пациенти с ОКС

Xarelto 2,5 mg е противопоказан за лечение на ОКС при пациенти с предходен инсулт или ПИП (вж. точка 4.3). Проучени са малко на брой пациенти с ОКС с предходен инсулт или ПИП, но ограничените данни по отношение на ефикасността показват, че тези пациенти нямат полза от лечението.

Пациенти с КАБ/ПАБ

Не са проучвани пациенти с КАБ/ПАБ с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или исхемичен, нелакунарен инсулт през предходния месец (вж. точка 4.3).

Не са проучвани пациенти след скорошни процедури за реваскуларизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ с предходен инсулт или ПИП. При тези пациенти, получаващи двойна антиагрегантна терапия, трябва да се избягва лечение с Xarelto 2,5 mg.

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 Xarelto 2,5 mg и антиагрегантни средства в тези ситуации. Приемът на инхибитори на тромбоцитната агрегация трябва да се преустанови, както се препоръчва в кратката характеристика на продуктите.

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). Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно.

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Xarelto 2,5 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 12 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако на даден пациент предстои планова хирургична намеса и антиагрегантният ефект е нежелан, трябва да се спре употребата на инхибитори на тромбоцитната агрегация в съответствие с предоставената от производителя информация относно предписването. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto 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. точки 5.1 и 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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна C_{max} със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto 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 силно инхибират 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 дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gr, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

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

SSRI/SNRI

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

Варфарин

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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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

Други съпътстващи терапии

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

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

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Xarelto 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 дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина и деца на възраст под 18 години след започване на стандартно антикоагулантно лечение.	329	Доза, коригирана според телесното тегло, за постигане на експозиция като тази, наблюдавана при възрастни, лекувани за ДВТ с 20 mg ривароксабан един път дневно	12 месеца
Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно или заедно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца
	3 256**	5 mg, приложени едновременно с АСК	42 месеца

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

******От проучването VOYAGER PAD

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

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

Показание	Всякакъв тип кървене	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 Xarelto, 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) ^A , тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница, повишени стойности на конюгирания билирубин (със или без едновременно повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в 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 креатинина и повишение 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				
	Повишена LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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 Xarelto 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 Xarelto. 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 (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на 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 пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

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 (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.

В клинико-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n=22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (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 HeparTest 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).

Клинична ефикасност и безопасност

ОКС

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на ривароксабан за профилактика на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (МИ) или инсулт при пациенти със скорошен ОКС (инфаркт на миокарда със ST-елевация [STEMI], инфаркт на миокарда без ST-елевация [NSTEMI] или нестабилна ангина [НА]). При основното двойнослъпо проучване ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 пациенти са рандомизирани на случаен принцип в съотношение по брой 1:1:1 в една от трите групи с различно лечение: ривароксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно, 5 mg перорално два пъти дневно или плацебо два пъти дневно, прилагани едновременно само с АСК или с АСК плюс тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин). Пациентите с АСК под 55-годишна възраст са имали захарен диабет или предишен МИ. Медианата на продължителност на проведеното лечение е 13 месеца, а общата продължителност е до почти 3 години. 93,2% от пациентите са получавали едновременно лечение с АСК плюс тиенопиридин, а 6,8% - само с АСК. От пациентите, получаващи двойна антиагрегантна терапия, 98,8% са получавали клопидогрел, 0,9% са получавали тиклопидин, а 0,3% са получавали празугрел. Пациентите са получавали първата доза ривароксабан минимум 24 часа и до 7 дни (средно 4,7 дни) след приема в болница, но възможно най-рано след стабилизиране на ОКС събитието, включително процедури за реваскуларизация и когато обичайно би била преустановена парентералната антикоагулантна терапия.

И двете схеми на лечение с ривароксабан (2,5 mg два пъти дневно и 5 mg два пъти дневно) са били ефективни по отношение на допълнително намаляване на честотата на СС събития на фона на стандартна терапия с тромбоцитни антиагреганти. Дозировката 2,5 mg два пъти дневно намалява смъртността и има доказателства, че по-ниската доза е свързана с по-нисък риск за кървене и по тази причина ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин се препоръчва за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след ОКС с повишени сърдечни биомаркери.

В сравнение с плацебо ривароксабан понижава значително първичната съставна крайна точка СС смърт, МИ или инсулт. Ползата се основава на намаление на СС смърт and МИ, като се появява рано с постоянен ефект от терапията през целия период на лечение (вж. Таблица 4 и

Фигура 1). Също така значително е понижена и първата вторична крайна точка (смърт независимо от причината, МИ или инсулт). Допълнителен ретроспективен анализ показва номинално значително понижение в честотите на тромбозирането на стентове в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4). Честотите на събитията по отношение на основния резултат за безопасността (значителни non-coronary artery bypass graft (CABG) TIMI събития с кървене) са били по-високи при пациенти, които са лекувани с ривароксабан в сравнение с пациенти, които получават плацебо (вж. таблица 6). Честотите на събитията са били обаче балансирани между ривароксабан и плацебо за компонентите на леталните събития на кървене, хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства, и хирургическа намеса за продължаващо кървене.

В Таблица 5 са представени резултатите за ефикасността при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI). Резултатите за безопасността в тази подгрупа пациенти, подложени на PCI, са сравними с общите резултати за безопасността.

Пациентите с повишени биомаркери (тропонин или СК-МВ) и без предшестващ инсулт/ТИА съставляват 80% от изследваната популация. Резултатите при тази популация пациенти също съответстват на общите резултати за ефикасността и безопасността.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром ^{а)}	
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно, N=5 114 n(%) Коефициент на Риск (HR) (95% ДИ) р-стойност ^{б)}	Плацебо N=5 113 n(%)
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Смърт независимо от причината, МИ или инсулт	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Сърдечно-съдова смърт	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Смърт независимо от причината	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
МИ	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Инсулт	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Тромбозиране на стент	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

* статистически превъзхождащи

** номинално значими

Таблица 5: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51 при пациенти, подложени на PCI

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром, подложени на PCI ^{а)}	
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно, N=3114 n (%) HR (95% ДИ) p-стойност ^{б)}	Плацебо N=3096 n(%)
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	153 (4,9%) 0,94 (0,75,1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Сърдечно-съдова смърт	24 (0,8%) 0,54 (0,33,0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Смърт независимо от причината	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
МИ	115 (3,7%) 1,03 (0,79,1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Инсулт	27 (0,9%) 1,30 (0,74,2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Тромбозиране на стент	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

** номинално значими

Таблица 6: Резултати за безопасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51

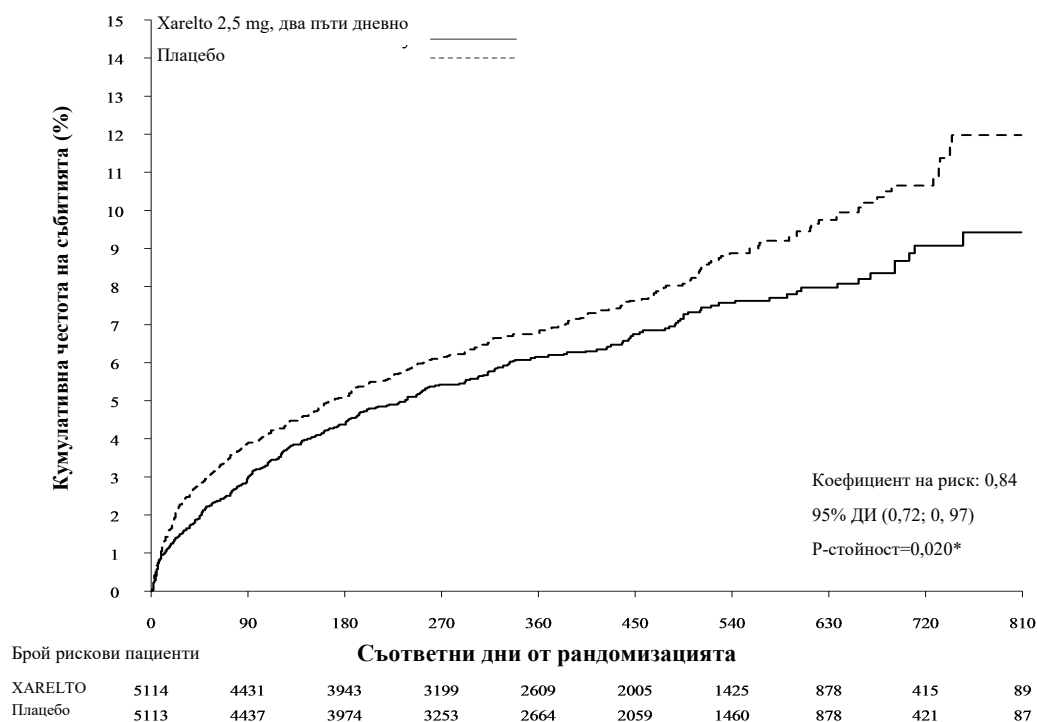
Изследвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром ^{а)}	
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg, два пъти дневно N=5115 n (%) HR (95% CI) p-стойност ^{б)}	Плацебо N=5125 n(%)
Non-CABG TIMI събития със силно кървене	65 (1,3%) 3,46 (2,08,5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Летални събития на кървене	6 (0,1%) 0,67 (0,24,1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Симптоматичен вътречерепен кръвоизлив	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Хирургическа намеса за продължаващо кървене	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Кръвопреливане на 4 или повече единици кръв в рамките на 48 часа	19 (0,4%)	6 (0,1%)

а) популация за проучване на безопасността, с лечение

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

* статистически значимо

Фигура 1: Време до първо настъпване на първичната крайна точка за ефикасност (СС смърт, МИ или инсулт)



КАБ/ПАБ

Проучването фаза III COMPASS (27 395 пациенти, 78,0% мъже, 22,0% жени) демонстрира ефикасността и безопасността на ривароксабан за профилактика на съставен резултат СС смърт, МИ, инсулт при пациенти с КАБ или симптоматична ПАБ с висок риск от исхемични събития. Пациентите са проследявани за период с медиана 23 месеца и максимум 3,9 години.

Участниците без постоянна нужда от лечение с инхибитор на протонната помпа са рандомизирани да получават пантопразол или плацебо. Всички пациенти след това са рандомизирани 1:1:1 на лечение с ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно/АСК 100 mg веднъж дневно, ривароксабан 5 mg два пъти дневно или АСК 100 mg веднъж дневно самостоятелно и съответстващите им плацебо.

Пациентите с КАБ са имали многосъдова КАБ и/или предишен МИ. При пациенти на възраст < 65 години е било необходимо да имат атеросклероза, засягаща поне две съдови легла или поне два допълнителни сърдечносъдови рискови фактора.

Пациентите с ПАБ са имали предишни интервенции като байпас хирургия или перкутанна транслуминална ангиопластика, или ампутация на крайник или стъпало по повод артериална съдова болест или интермитентна клаудикация със съотношение на артериалното налягане между глезена и ръката < 0,90 и/или значителна периферна артериална стеноза, или предишна каротидна реваскуларизация, или асимптоматична стеноза на каротидната артерия $\geq 50\%$.

Изключващите критерии включват необходимостта от двойна антиагрегантна терапия или друга, различна от АСК антиагрегантна или перорална антикогулантна терапия и пациенти с висок риск от кървене или сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване < 30%, или клас III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), или някакъв исхемичен, нелакунарен инсулт в рамките на 1 месец или анамнеза за хеморагичен или лакунарен инсулт.

Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно превъзхожда АСК 100 mg за намаляване на първичния съставен резултат СС смърт, МИ и инсулт (вж. Таблица 7 и Фигура 2).

При пациенти, които са получавали ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно се наблюдава значително повишаване на първичния резултат за безопасност (събития на голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH) в сравнение с пациентите, получавали АСК 100 mg (вж. Таблица 8).

За първичния резултат за ефикасност, наблюдаваната полза от ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно плюс АСК 100 mg веднъж дневно в сравнение с АСК 100 mg веднъж дневно е HR 0,89 (95% ДИ 0,7-1,1) при пациенти ≥ 75 години (честота: 6,3% спрямо 7,0%) и HR=0,70 (95% ДИ 0,6-0,8) при пациенти < 75 години (честота 3,6% спрямо 5,0%). За голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH, наблюдаваното повишение на риска е HR 2,12 (95% ДИ 1,5-3,0) при пациенти ≥ 75 години (5,2% спрямо 2,5%) и HR=1,53 (95% ДИ 1,2-1,9) при пациенти < 75 години (2,6% спрямо 1,7%).

Приложението на пантопразол 40 mg веднъж дневно в допълнение към антиагрегантно изпитвано лекарство при пациенти без клинична нужда от инхибитор на протонната помпа показва, че няма полза по отношение на превенцията на събития на горния стомашно-чревен тракт (т.е. съставната от кървене от горния стомашно-чревен тракт, язва на горния стомашно-чревен тракт, или обструкция или перфорация на горния стомашно-чревен тракт); честотата на поява на събития на горния стомашно-чревен тракт е 0,39/100 пациентогодини при групата с приложение на пантопразол 40 mg веднъж дневно и 0,44/100 пациентогодини при групата с приложение на плацебо веднъж дневно.

Таблица 7: Резултати за ефикасност от фаза III COMPASS

Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ ^{а)}					
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=9 152		АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126			
	Пациенти със събития	КМ %	Пациенти със събития	КМ %	HR (95% ДИ)	p-стойност ^{б)}
Инсулт, МИ или СС смърт	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Инсулт	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- МИ	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- СС смърт	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Обща смъртност	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Остра исхемия на крайниците	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

- а) популация с намерение за лечение (intention to treat), включена в анализа, първични анализи
- б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност
- * Намалването на първичния резултат за ефикасност е статистически превъзхождащо. ДИ: доверителен интервал ; КМ %: оценки по Kaplan-Meier за кумулативния риск от инциденти, изчислен за 900 дни; СС: сърдечно-съдови ; МИ: миокарден инфаркт

Таблица 8: Резултати за безопасност от фаза III COMPASS

Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ ^{а)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно, N=9 152 n (Кум. риск %)	АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126 n (Кум. риск %)	Коефициент на риск (95 % ДИ) p-стойност ^{б)}
Голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Летално събитие на кървене	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Симптоматично кървене в критичен орган (нелетално)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Кървене от мястото на хирургичната интервенция, налагащо повторна операция (нелетално, не в критичен орган)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

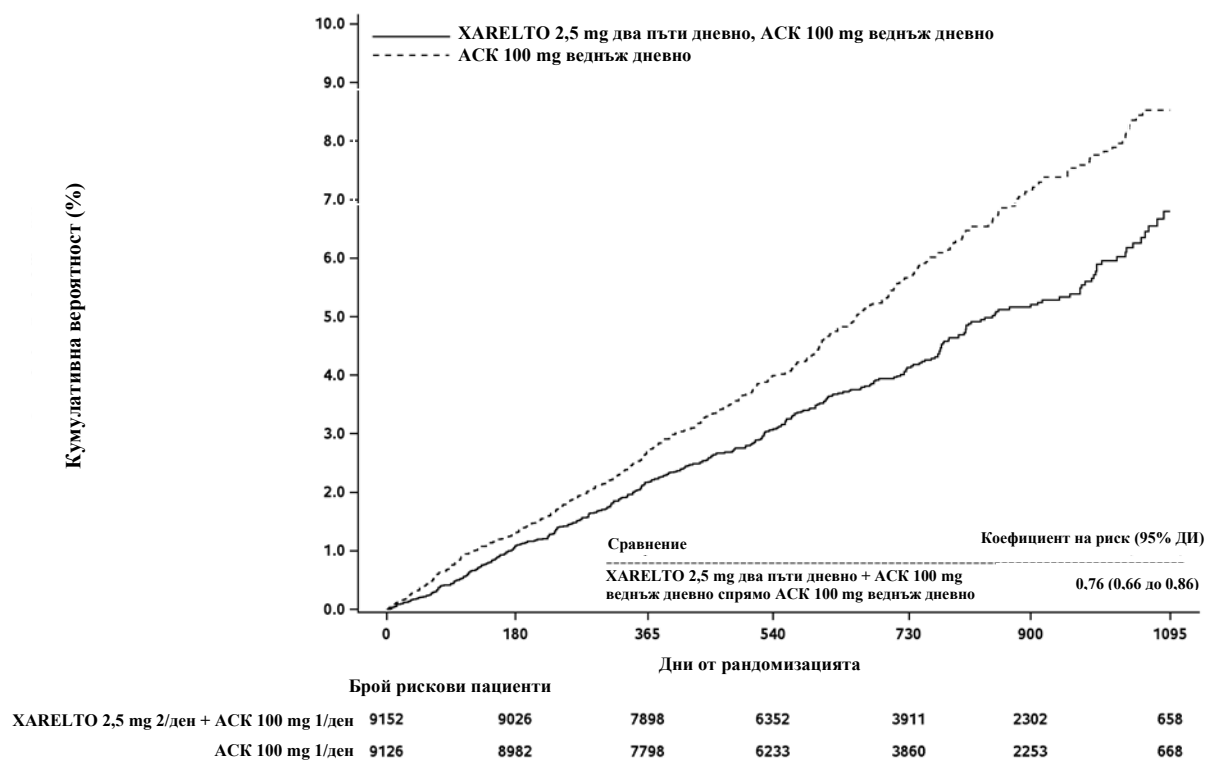
Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ ^{а)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно, N=9 152 n (Кум. риск %)	АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126 n (Кум. риск %)	Коефициент на риск (95 % ДИ) p-стойност ^{б)}
- Кървене, водещо до хоспитализация (нелетално, не в критичен орган, не се изисква повторна операция)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- С нощен престой	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Без нощен престой	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Голямо стомашно-чревно кървене	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Голям вътречерепен кръвоизлив	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

а) популация с намерение за лечение (intention to treat), включена в анализа, първични анализи

б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност

ДИ: доверителен интервал; Кум. риск: кумулативен риск (оценки по Kaplan-Meier) на 30-тия месец; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международно дружество по тромбоза и хемостаза)

Фигура 2: Време до първата поява на първичен резултат за ефикасност (инсулт, миокарден инфаркт, сърдечносъдова смърт) в COMPASS



ДИ: доверителен интервал

Пациенти със скорошна процедура за реваскуларизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ

При основното двойнослепо проучване фаза III **VOYAGER PAD**, 6 564 пациенти след скорошна успешна процедура за реваскуларизация на долен крайник (хирургична или ендоваскуларна, включително хибридни процедури) поради симптоматична ПАБ са разпределени на случаен принцип в една от две групи на антиагрегантна терапия: ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно или АСК 100 mg веднъж дневно, в съотношение 1:1. На пациентите е било позволено да получават допълнително стандартна доза клопидогрел веднъж дневно в продължение на до 6 месеца. Целта на проучването е да се докаже ефикасността и безопасността на ривароксабан плюс АСК за профилактиката на миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, СС смърт, остра исхемия на крайниците или голяма ампутация със съдова етиология при пациенти след скорошни успешни процедури за реваскуларизация на долен крайник поради симптоматична ПАБ. Включени са пациенти на възраст ≥ 50 години с документирана умерена до тежка симптоматична атеросклеротична ПАБ на долен крайник, доказана чрез всичките оценки, както следва: клинична (т.е. функционални ограничения), анатомична (т.е. доказана с образно изследване ПАБ дистално на външната илиачна артерия) и хемодинамична (индекс глезен-мишница [ankle-brachial-index, ABI] $\leq 0,80$ или индекс пръст на крака-мишница [toe-brachial-index, TBI] $\leq 0,60$ при пациенти без предишна анамнеза за реваскуларизация на крайник или ABI $\leq 0,85$, или TBI $\leq 0,65$ при пациенти с предишна анамнеза на реваскуларизация на крайник). Изключени са пациенти, нуждаещи се от двойна антиагрегантна терапия за > 6 месеца или допълнителна антиагрегантна терапия, различна от АСК и клопидогрел, или перорална антикоагулантна терапия, както и пациенти с анамнеза за вътречерепен кръвоизлив, инсулт или ПИП, или пациенти с eGFR < 15 ml/min.

Средната продължителност на проследяване е 24 месеца, а максималното проследяване е 4,1 години. Средната възраст на включените пациенти е 67 години и 17% от пациентската популация е > 75 години. Медианата на времето от индексната процедура за реваскуларизация до започване на лечението по проучването е 5 дни при общата популация (6 дни след хирургична и 4 дни след ендоваскуларна реваскуларизация, включително хибридни процедури). Общо 53,0% от пациентите са получили краткосрочна фонова терапия с клопидогрел със средна продължителност 31 дни. Според протокола на проучването лечението може да бъде започнато възможно най-скоро, но не по-късно от 10 дни след успешна определяща процедура за реваскуларизация и след като е осигурена хемостаза.

Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно има превъзходство по отношение на намаляването на първичния съставен резултат – миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, СС смърт, остра исхемия на долен крайник и голяма ампутация със съдова етиология в сравнение с приложение само на АСК (вж. Таблица 9). Първичният резултат за безопасност -TIMI събития със силно кървене - е с увеличение при пациенти, лекувани с ривароксабан и АСК, без увеличение по отношение на летално кървене или вътречерепен кръвоизлив (вж. Таблица 10).

Вторичните резултати за ефикасност са изследвани в предварително определен, йерархичен порядък (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Резултати за ефикасност от фаза III VOYAGER PAD

Изследвана популация	Пациенти след скорошни процедури за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=3 286 n (кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 mg веднъж дневно N=3 278 n (кум. риск %) ^{b)}	Коефициент на риск (95% ДИ) ^{c)}
Първичен резултат за ефикасност^{d)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{d)}*
- МИ	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ишемичен инсулт	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63; 1,19)
- СС смърт	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93; 1,40)
- Остра исхемия на крайниците ^{e)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55; 0,82)
- Голяма ампутация със съдова етиология	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68; 1,16)
Вторичен резултат за ефикасност			
Непланирана индексна реваскуларизация на крайник поради рецидивираща исхемия на крайник	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{d)} *
Хоспитализация поради коронарна или периферна причина (един от двата крайника) с тромботичен произход	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Смъртност по всякаква причина	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92; 1,27)
Събития на ВТЕ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} анализирана intent to treat популация, първични анализи, ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните проучвания)

^{b)} съставен от миокарден инфаркт (МИ), ишемичен инсулт, СС смърт (СС смърт и смърт с неизвестна причина), остра исхемия на крайниците (ALI) или голяма ампутация със съдова етиология

^{c)} взема се под внимание само първата поява на анализираното събитие в рамките на обхвата от данни за даден участник

^{d)} HR (95% ДИ) е базиран на модела на Сох за пропорционалност на риска, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е единствената ковариата.

^{e)} Едностранната p-стойност е базирана на log-rank теста, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е фактор.

^{e)} острата исхемия на крайниците се дефинира като внезапно значимо влошаване на перфузията в крайниците или с нов пулсов дефицит, или налагащо терапевтична интервенция (т.е.

тромболиза или тромбектомия, или спешна реваскуларизация) и водещо до хоспитализация

* Намалването на резултата за ефикасност има статистическо превъзходство.

ALI: остра исхемия на крайниците; ДИ: доверителен интервал; МИ: миокарден инфаркт; СС: сърдечносъдова; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните проучвания)

Таблица 10: Резултати за безопасност от фаза III VOYAGER PAD

Изследвана популация	Пациенти след скорошни процедури за реваскуларизация на долния крайник поради симптоматична ПАБ ^{a)}		
Терапевтична доза	Ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=3 256 n (кум. риск %) ^{b)}	АСК 100 mg веднъж дневно N=3 248 n (кум. риск %) ^{b)}	Коефициент на риск (95% ДИ) ^{b)} p-стойност ^{c)}
ТІМІ със силно кървене (CABG / не-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Летално кървене	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33; 3,15)
- Вътречерепен кръвоизлив	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38; 1,61)
- Явно кървене, свързано със спадане на Hb c ≥ 5 g/dl / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18; 3,17)
Голямо кървене по критериите на ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Летално кървене	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26; 2,19)
- Нелетално кървене в критичен орган	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67; 1,93)
Клинично значимо неголямо кървене по критериите на ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Популация за анализ на безопасността (всички рандомизирани участници с поне една доза от изпитваното лекарство), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (Независима комисия за оценка на резултатите от клиничните изпитвания)

^{b)} n = брой участници със събития, N = брой участници в риск, % = $100 * n/N$, n/100 пациентогодини = съотношение на броя на пациентите с инцидент/кумулятивно време в риск

^{c)} HR (95% ДИ) е базиран на модела на Сох за пропорционалност на риска, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е единствената ковариата.

^{d)} Двустранната p-стойност е базирана на log-rank теста, стратифициран по тип процедура и употреба на клопидогрел, като лечението е фактор.

КАБ със сърдечна недостатъчност

Проучването **COMMANDER HF** включва 5 022 пациенти със сърдечна недостатъчност и значима коронарна артериална болест (КАБ) след хоспитализация поради декомпенсирана сърдечна недостатъчност (СН), които са разпределени на случаен принцип в една от двете групи на лечение: съответно ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно (N=2 507) или съответстващото плацебо (N=2 515). Медианата на общата продължителност на лечението е 504 дни.

Пациентите трябва да са имали симптоматична СН в продължение на най-малко 3 месеца и левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 40\%$ в рамките на една година от включването в проучването. На изходното ниво медианата на фракцията на изтласкване е 34% (IQR: 28%-38%) и 53% от участниците са с клас III или IV по NYHA.

Първичният анализ за ефикасност (т.е. съставен резултат от смъртност по всякакви причини, МИ или инсулт) не показва статистически значима разлика между групата на ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно и групата на плацебо с HR=0,94 (95% CI 0,84 - 1,05), p=0,270. За смъртност по всякакви причини няма разлика между ривароксабан и плацебо по отношение броя на събитията (честота на събитията на 100 пациентогодини; 11,41 спрямо 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 до 1,10; p=0,743). По отношение на МИ честотата на събитията на 100 пациентогодини (ривароксабан спрямо плацебо) е 2,08 спрямо 2,52 (HR 0,83; 95% CI: 0,63

до 1,08; $p=0,165$), а по отношение на инсулт честотата на събитията на 100 пациентогодини е 1,08 спрямо 1,62 (HR: 0.66; 95% CI: 0,47 до 0.95; $p=0,023$). Основният резултат по отношение на безопасността (т.е. съставният резултат от летално кървене или кървене в рисковата област с потенциал за трайно увреждане) се наблюдава съответно при 18 (0,7%) пациенти в групата на лечение с ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно и при 23 (0,9%) пациенти в групата на плацебо (HR=0,80; 95% CI 0,43 – 1,49; $p=0,484$). В групата на ривароксабан е наблюдавано статистически значимо увеличение по отношение на голямо кървене по ISTH в сравнение с плацебо (честота на събитията на 100 пациентогодини: 2,04 спрямо 1,21, HR 1,68; 95% CI: 1,18 до 2,39; $p=0,003$).

При пациенти с лека и умерена сърдечна недостатъчност ефектите от лечението в проучваната подгрупа на проучването COMPASS са сходни с тези на цялата проучвана популация (вж. точка КАБ/ПАБ).

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 Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и 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 дозите 2,5 mg и 10 mg. Ривароксабан таблетки от 2,5 mg и 10 mg могат да се приемат с или без храна.

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

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се

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

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_{ss} приблизително 50 литра.

Биотрансформация и елиминиране

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

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

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

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

Специални популации

Пол

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

Пациенти в старческа възраст

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

Различни категории в зависимост от теглото

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

Междуетнически различия

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от 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 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).

Бъбречно увреждане

Наблюдава се 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).

Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно за профилактика на атеротромботични събития при пациенти с ОКС, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 12 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 47 (13 - 123) и 9,2 (4,4 - 18) 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} 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, РТ 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 при показанията ОКС и КАБ/ПАБ при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (2910)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Макрогол (3350)
Хипромелоза (2910)
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 или 196 филмирани таблетки в блистери от РР/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 10 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози от РР/алуминиево фолио.

Групови опаковки, съдържащи 10 опаковки с 10 x 1 (100 филмирани таблетки) в перфорирани блистери с единични дози от РР/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.

HDPE бутилки с PP капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтрошаване на таблетките

Таблетките ривароксабан могат да се разтрошат и да се суспендират в 50 ml вода, и да се приложат чрез назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене след потвърждение, че сондата е разположена в стомаха. След това сондата трябва да се промие с вода. Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва приложение на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и във връзка с това до намалена експозиция на активното вещество. Не се изисква ентéralно хранене веднага след приложение на таблетките от 2,5 mg.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 26,51 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлочервени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с "10" и триъгълник.

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 хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ.)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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

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

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Xarelto 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 Xarelto 10 mg веднъж дневно, трябва да се има предвид прием на Xarelto 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

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4-седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Xarelto за един ден. В подобен случай може да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

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

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

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

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

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

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при

преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК 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 АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto 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 Xarelto към парентерални антикоагуланти

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

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 Xarelto 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

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

Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

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

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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 suspectни 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 Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при

състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto 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 Xarelto 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. Xarelto 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, Xarelto трябва да се прилага внимателно (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto 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 Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; о тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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.

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.

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto 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, Xarelto 10 mg трябва да бъде спряен 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 Xarelto 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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Очаква се активни вещества, които инхибират мощно 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 на ден), който се

приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-гр, е води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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

Други съпътстващи терапии:

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

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с храна (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 Xarelto 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, Xarelto 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 Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto 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

Xarelto 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 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 нежеланите реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, при възрастни и педиатрични пациенти са обобщени в Таблица 3 по-долу по системо-органни 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 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 венците, кървене от стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница, повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кръвене
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 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. прилошаване)	Локализиран оток ^A		
Изследвания				
	Повишен LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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 Xarelto 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 Xarelto. 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 (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Поведение при кървене

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

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

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на 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 пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

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 (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, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за РТ (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 (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 (activated partial thromboplastin time – aPTT) и НерТест 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 калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

Клинична ефикасност и безопасност

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

Клиничната програма за ривароксабан е създадена с цел да покаже ефикасността на ривароксабан за профилактика на ВТЕ, т.е. проксимални и дистални тромбози на дълбоките вени (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 от клинични проучвания фаза III по отношение на ефикасност и безопасност

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Обхваната популация	4 541 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 509 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 531 пациенти, подложени на тотална пластика на колянната става		
Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 35 ± 4 дни	р	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	р	Ривароксабан 10 mg един път дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	р
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 ривароксабан 10 mg веднъж дневно в сравнение с еноксапарин 40 mg един път дневно.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за 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 (VTE), 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/ABK 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/ABK 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 VTE ($p = 0,932$ 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/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%)

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

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

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

* $p < 0,0026$ (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен 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 ^{a)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК ^{b)} 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

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

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс

големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с HR от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална p стойност p = 0,0244).

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

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

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 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%)

а) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

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

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

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

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

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

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

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

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, 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. 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 Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и от 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или C_{max} при дозата от 2,5 mg и от 10 mg. Таблетките 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 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 неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка,

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

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

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_{ss} 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 P-gp (P-гликопротеин) и Vcgp (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 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).

Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининов 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} 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

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (2910)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Макрогол (3350)
Хипромелоза (2910)
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 5, 10, 14, 28, 30 или 98 филмирани таблетки в блистери от PP/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 10 x 1, 100 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози от PP/алуминиево фолио.

Групови опаковки, съдържащи 10 опаковки с 10 x 1 (100 филмирани таблетки) в перфорирани блистери с единични дози от PP/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 5, 10 или 30 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.

HDPE бутилки с PP капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтрошаване на таблетките

Таблетките ривароксабан могат да се разтрошат и да се суспендират в 50 ml вода и да се приложат чрез назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене след потвърждение, че сондата е разположена в стомаха. След това сондата трябва да се промие с вода. Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва приложение на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и във връзка с това до намалена експозиция на активното вещество. Не се изисква ентерално хранене веднага след приложение на таблетките от 10 mg.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 24,13mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “15” и триъгълник.

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.

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 Xarelto 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 Xarelto незабавно и на следващия ден да продължи с приема един път дневно, съгласно препоръките. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден за компенсиране на пропуснатата доза.

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

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

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4- седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

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

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

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

Лечението с Xarelto при 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.

- За пациенти с телесно тегло по-малко от 30 kg вижте Кратката характеристика на продукта на Xarelto гранули за перорална суспензия.

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 пропуската, 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 Xarelto

- Профилактика на инсулт и системна емболия:
ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, 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 Xarelto, когато INR е $\leq 2,5$.

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

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към ABK, ABK трябва да се приемат паралелно до достигане на $\text{INR} \geq 2,0$. 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 Xarelto и ABK, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, 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 Xarelto към ABK, трябва да продължат да приемат Xarelto за 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 Xarelto и ABK да продължи, докато $\text{INR} \geq 2,0$. Щом като приемът на Xarelto 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 Xarelto

При възрастни и педиатрични пациенти, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto 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 Xarelto към парентерални антикоагуланти

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

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 Xarelto 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): Xarelto не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto, 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Възрастни

Xarelto е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се разтроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално. След прилагането на разтрошени филмирани таблетки Xarelto от 15 mg или 20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от хранене.

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

Деца и юноши с тегло 30 kg до 50 kg

Xarelto е за перорално приложение.

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

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

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, трябва да се използва Xarelto гранули за перорална суспензия.

Ако пероралната суспензия не е на разположение веднага, когато са изписани дози 15 mg или 20 mg ривароксабан, те могат да бъдат набавени, като се разтроши таблетка 15 mg или 20 mg и се смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и се приложи перорално. Разтрошената таблетка може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда за хранене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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 suspectни 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 Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto 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. Xarelto 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).

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

Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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.

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gr, 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-gr, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 (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 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 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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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

Други съпътстващи терапии

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

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кръвене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto 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 Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto 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

Xarelto 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. 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 породени 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 на нежелани събития

[#] От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, 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 реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане , повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница , повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кръвене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта)				Бъбречна недостатъчност/ остра бъбречна недостатъчност в резултат на 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. прилошаване)	Локализиран оток ^A		
Изследвания				
	Повишен LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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 Xarelto 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 Xarelto. 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 PT (Неопластин) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 10 до 50 секунди. По време на най-ниската концентрация (16 - 36 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 12 до 26 секунди.

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ($n=22$), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (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 (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационите

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

Педиатрична популация

Анализът на РТ (реагент - неопластин), aPTT и анти-Ха (с калиброван 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 калибрани количествени тестове за антифактор 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 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 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 неголеми клинично значими кръвоизливи	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576

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) p-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 неинтервенцианално 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-чревна 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 кардиоверзия

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 кардиоверзия, 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 кардиоверзия (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 кардиоверзия.

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

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

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

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на 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/ABK 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/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 ($p = 0,932$ 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 ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК ^{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 кръвене	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% (249/2 412)) 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 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	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	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, 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 9) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

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

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 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%)

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

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

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

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

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

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, 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 ефикасност)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2% - 6,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване при повторното образно изследване	5 (1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6% – 7,6%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + асимптоматично влошаване + без промяна при повторното образно изследване	21 (6,3%; 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3% – 17,4%)
Нормализиране при повторното образно изследване	128 (38,2%; 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8% - 33,0%)
Комбинация: симптоматичен рецидивиращ ВТЕ + голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0% - 8,4%)
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 анамнез 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 Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията 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_{max}) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

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

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки ривароксабан 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Ривароксабан 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (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 C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

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

Бионаличността (AUC и C_{max}) е била сравнима при 20 mg ривароксабан приложен перорално като разтрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена

през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

Педиатрична популация

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

Ривароксабан 15 mg таблетки 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 европеидната, 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 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} модел. По отношение на PT моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани PT реагенти. При използване на Неопластин PT, PT на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно

приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (2910)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Макрогол (3350)
Хипромелоза (2910)
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 10, 14, 28, 42 или 98 филмирани таблетки в блистери от PP/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 10 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози от PP/алуминиево фолио.

Групови опаковки, съдържащи 10 опаковки с 10 x 1 (100 филмирани таблетки) в перфорирани блистери с единични дози от PP/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.

HDPE бутилки с PP капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтрошаване на таблетките

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 21,76 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “20” и триъгълник.

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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 10 mg веднъж дневно и Xarelto 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

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4- седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

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

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

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

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

препоръчва еднократна дневна доза 15 mg ривароксабан. Това е максималната дневна доза.

- За пациенти с телесно тегло по-малко от 30 kg вижте Кратката характеристика на продукта на Xarelto гранули за перорална суспензия.

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 пропуската, 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 Xarelto

- Профилактика на инсулт и системна емболия:
ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, 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 Xarelto, когато INR е $\leq 2,5$.

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

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към ABK, ABK трябва да се приемат паралелно до достигане на $\text{INR} \geq 2,0$. 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 Xarelto и ABK, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, 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 Xarelto към ABK, трябва да продължат да приемат Xarelto за 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 Xarelto и ABK да продължи, докато $\text{INR} \geq 2,0$. Щом като приемът на Xarelto 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 Xarelto

При възрастни и педиатрични пациенти, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto 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 Xarelto към парентерални антикоагуланти

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

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 Xarelto 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): Xarelto не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto, 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Възрастни

Xarelto е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се разтроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално. След прилагането на разтрошени филмирани таблетки Xarelto от 15 mg или 20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от хранене.

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

Деца и юноши с тегло повече от 50 kg

Xarelto е за перорално приложение.

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

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

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

Разтрошаване на таблетките

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, трябва да се използва Xarelto гранули за перорална суспензия. Ако пероралната суспензия не е на разположение веднага,

когато са изписани дози 15 mg или 20 mg ривароксабан, те могат да бъдат набавени, като се разтроши таблетка 15 mg или 20 mg и се смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и се приложи перорално.

Разтрошената таблетка може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда за хранене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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 Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto 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. Xarelto 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).

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

Xarelto 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 Xarelto 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 Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto 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 20 mg ривароксабан в тези ситуации.

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

За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, 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 Xarelto. 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 Xarelto 20 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 Xarelto 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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-гр 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-гр, е води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на C_{max} – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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

Други съпътстващи терапии

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

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 Xarelto 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, Xarelto 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 Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto 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

Xarelto 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. 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 на нежелани събития

[#] От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, 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 реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансминазите	Чернодробно увреждане , повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница , повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в 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 креатинина и повишение 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			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секречия 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 Xarelto 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 Xarelto. 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 (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 (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 антифактор 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	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 граници 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 ^{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) 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 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 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 ($\geq 2,0$). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на 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 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 (VTE), 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/ABK 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	Ривароксабан ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК ^{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	2 (<0,1%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	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 = 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, 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 9) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

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

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Ривароксабан ^{а)} 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%)

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

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

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

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

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

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, 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 + 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 Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията 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_{max}) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

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

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки ривароксабан 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Ривароксабан 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (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 C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

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

Педиатрична популация

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

Ривароксабан 20 mg таблетки 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 европеидната, 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 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 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} 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 периинсуларна хеморагия, която не е зависима от дозата. Не е наблюдавано доказателство за специфична таргетна органна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (2910)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Макрогол (3350)
Хипромелоза (2910)
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид, червен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 10, 14, 28 или 98 филмирани таблетки в блистери от РР/алуминиево фолио.

Картонени опаковки, съдържащи 10 x 1, 100 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози от РР/алуминиево фолио.

Групови опаковки, съдържащи 10 опаковки с 10 x 1 (100 филмирани таблетки) в перфорирани блистери с единични дози от РР/алуминиево фолио..

Картонени опаковки, съдържащи 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.

HDPE бутилки с РР капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтрошаване на таблетките

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Опаковка за Започване на Лечението

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 24,13 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 21,76 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

15 mg филмирана таблетка: червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “15” и триъгълник.

20 mg филмирана таблетка: кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “20” и триъгълник.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 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 Xarelto 10 mg веднъж дневно и Xarelto 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

4-седмичната опаковка за започване на лечението на Xarelto е предназначена за пациенти, които ще преминат от доза 15 mg два пъти дневно към доза 20 mg веднъж дневно след Ден 22 (вж. точка 6.5).

За пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, за които е решено да приемат по 15 mg веднъж дневно след Ден 22, са налични други опаковки, съдържащи само 15 mg филмирани таблетки (вижте инструкциите за дозиране по-долу, в точка „Специални популации“).

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

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

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

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато International Normalised Ratio (INR) е $\leq 2,5$. При преминаване от лечение с ABK към лечение с Xarelto стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

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

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

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto 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 Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto 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 Xarelto към парентерални антикоагуланти

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

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 Xarelto 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 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 бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Xarelto 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

Опаковката за започване на лечение с Xarelto не трябва да се използва при деца на възраст 0 до 18 години, тъй като е предназначена конкретно за лечение на възрастни пациенти и не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

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

Разтрошаване на таблетките

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

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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 илиsuspekтни 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 Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto 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)

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. Xarelto 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).

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

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

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина 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 тромبوпрофилактика при пациенти, които наскоро са преминали транскатетърна смяна на аортната клапа (TAVR). Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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.

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

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

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третиран с 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 тромبوпрофилактика. Няма клиничен опит с употребата на 15 mg или 20 mg ривароксабан в тези ситуации.

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

За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади 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.

Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

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

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

Приемът на Xarelto 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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

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

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

сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след

предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

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

Други съпътстващи терапии

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

Лабораторни показатели

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Xarelto 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 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 на нежелани събития

[#] От проучването VOYAGER PAD

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, 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 реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане , повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница , повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кръвене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта)				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на 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. прилошаване)	Локализиран оток ^A		
Изследвания				
	Повишен LDH ^A , повишена липаза ^A , повишена амилаза ^A			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
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 Xarelto 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 Xarelto. 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 лимитирано насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Съществува специфичен антагонист (андексанет алфа) за обръщане на фармакодинамичния ефект на ривароксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, трябва да се обсъди прилагането или на 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 пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

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

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 (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 тромбопластиново време (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на 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).

Клинична ефикасност и безопасност

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

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на 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 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). Ривариксабан 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 (VTE), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 3) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/ABK 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 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/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 VTE ($p = 0,932$ 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 4: 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 ^{а)} 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК ^{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 5) 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 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 5: 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%)
Летален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	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 6).

Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и Einstein 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, 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 р стойност $p = 0,0244$).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 7) 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 7: 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 ^{а)} 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%)

а) Ривароксабан 20 mg един път дневно

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

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 8) 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 8: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice

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

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

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

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

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

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенцианално, 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 реални условия. 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. 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

Опаковката за започване на лечение с Xarelto е предназначена конкретно за лечение на възрастни пациенти и не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

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

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

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

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_{ss} приблизително 50 литра.

Биотрансформация и елиминиране

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

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

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

Бъбречно увреждане

Наблюдава се 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).

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.

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} 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, РТ 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

Опаковката за започване на лечение с Xarelto е предназначена конкретно за лечение на възрастни пациенти и не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (2910)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Макрогол (3350)
Хипромелоза (2910)
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид, червен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки ривароксабан са стабилни във вода и ябълково пюре за период до 4 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за започване на лечението за първите 4 седмици на лечение:

Опаковача тип „портфейл“, съдържаща 49 филмирани таблетки в блистери от РР/алуминиево фолио:

42 филмирани таблетки от 15 mg и 7 филмирани таблетки от 20 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтрошаване на таблетките

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/040

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Гранулите съдържат 19,7 mg ривароксабан (rivaroxaban) на грам.

Всяка бутилка съдържа 51,7 mg ривароксабан или 103,4 mg ривароксабан.

След реконституиране пероралната суспензия съдържа 1 mg ривароксабан на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от реконституираната перорална суспензия съдържа 1,8 mg натриев бензоат (E 211), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия

Бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидиви на ВТЕ при новородени на термина, кърмачета и прохождащи деца, деца и юноши на възраст под 18 години най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и честотата на приложение се определят на база на телесното тегло (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Препоръчителна доза Xarelto при педиатрични пациенти от новородени на термина (след най-малко 10 дни на перорално хранене и с тегло най-малко 2,6 kg) до деца на възраст под 18 години

Телесно тегло [kg]		Схема Доза ривароксабан	Обща дневна доза	Подходяща синя спринцовка
(1 mg ривароксабан съответства на 1 ml от суспензията)				
Мин.	Мах.	един път дневно	2 пъти дневно	3 пъти дневно
2,6	< 3			0,8 mg
3	< 4			0,9 mg
4	< 5			1,4 mg
5	< 7			1,6 mg
7	< 8			1,8 mg
8	< 9			2,4 mg
9	< 10			2,8 mg
10	< 12			3,0 mg
12	< 30		5 mg	
30	< 50	15 mg		
≥ 50		20 mg		

Теглото на детето трябва да се проследява и дозата да се преразглежда, особено при деца под 12 kg. 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.

Честота на прилагане:

- При схема с прилагане един път дневно
Дозата трябва да се приема през интервал приблизително 24 часа.
- При схема с прилагане два пъти дневно
Дозата трябва да се приема през интервал приблизително 12 часа.
- При схема с прилагане три пъти дневно
Дозата трябва да се приема през интервал приблизително 8 часа.

При пациенти с телесно тегло най-малко 2,6 kg до по-малко от 30 kg трябва да се използва само пероралната суспензия. Не разделяйте таблетки Xarelto и не използвайте таблетки Xarelto с по-малко количество на активното вещество в опит да осигурите дози при деца с телесно тегло под 30 kg.

При пациенти с телесно тегло най-малко 30 kg Xarelto перорална суспензия или таблетки с количество на активното вещество 15 mg или 20 mg могат да се прилагат един път дневно.

Xarelto перорална суспензия се доставя със синя спринцовка (спринцовка за перорални форми) от 1 ml, или от 5 ml и от 10 ml, заедно с адаптер. За да се гарантира точно дозиране, се препоръчва да се използват сините спринцовки, както следва (вж. Таблица 1):

- синя спринцовка от 1 ml (с деления 0,1 ml) за пациенти с тегло по-малко от 4 kg
- синя спринцовка от 5 ml (с деления 0,2 ml) за пациенти с тегло 4 kg до по-малко от 30 kg
- синя спринцовка от 10 ml (с деления 0,5 ml) за пациенти с тегло 12 kg или повече

При пациенти с тегло 12 kg до по-малко от 30 kg може да се използва синя спринцовка от 5 ml, или от 10 ml.

Препоръчва се медицинският специалист да посъветва родителя или болногледача коя синя спринцовка да използва, за да се осигури приложение на правилния обем.

Брошура с указания за употреба се предоставя с лекарствения продукт.

Започване на лечението

- Педиатрични пациенти от новородени на термина до възраст под 6 месеца
При педиатрични пациенти от новородени на термина до възраст под 6 месеца, които при раждането са били най-малко в 37-ма гестационна седмица, с тегло най-малко 2,6 kg и

които са хранени перорално най-малко 10 дни, лечението трябва да започне най-малко 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение (вж. точки 4.4 и 5.1). Xarelto се дозира на базата на телесното тегло, като се използва лекарствената форма перорална суспензия (Таблица 1).

- *Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години*
При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години лечението трябва да започне 5 дни след начално парентерално антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1). Xarelto се дозира на базата на телесното тегло (вж. Таблица 1).

Продължителност на лечението

- *Всички деца с изключение на тези на възраст под 2 години с тромбоза, свързана с катетър*
Терапията трябва да бъде продължена за най-малко 3 месеца. 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.
- *Деца на възраст под 2 години с тромбоза, свързана с катетър*
Терапията трябва да бъде продължена за най-малко 1 месец. Лечението може да бъде удължено до 3 месеца, когато е клинично необходимо. Съотношението полза-риск на продължаване на терапията след 1 месец трябва да бъде оценено на индивидуална база, като се има предвид риска от рецидивираща тромбоза спрямо потенциалния риск от кървене.

Пропуснати дози

- *Схема с прилагане един път дневно*
При прилагане един път дневно, пропуснатата доза трябва да се вземе възможно най-скоро след като това бъде забелязано, 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.
- *Схема с прилагане два пъти дневно*
При прилагане два пъти дневно, пропуснатата доза трябва да се вземе възможно най-скоро след като това бъде забелязано и може да се вземе заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се вземе само през същата вечер, пациентът не трябва да взема две дози на следващата сутрин.
- *Схема с прилагане три пъти дневно*
При прилагане три пъти дневно, схемата на приложение три пъти дневно с приблизително 8-часови интервали трябва просто да бъде възобновена с прилагане на следващата доза по схемата, без да се компенсира пропуснатата доза.

На следващия ден детето трябва да продължи с редовната схема с прилагане един, два или три пъти дневно.

Преминаване от парентерален антикоагулант на Xarelto

При пациенти, получаващи в момента парентерален антикоагулант, започнете Xarelto 0 до 2 часа преди времето за следващото приложение на парентералния лекарствен продукт по схема (напр. нискомолекулен хепарин ХНМТ) или по времето на преустановяване на прилаган непрекъснато парентерален лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

Преминаване от Xarelto на парентерален антикоагулант

Преустановете Xarelto и приложете първата доза парентерален антикоагулант по времето, когато би трябвало да се вземе следващата доза Xarelto.

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

ABK трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto при международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) $\leq 2,5$.

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

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

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

Деца, които преминават от Xarelto към ABK, трябва да продължат да прилагат Xarelto за 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 Xarelto и ABK да продължи, докато INR стане $\geq 2,0$. Щом като прилагането на Xarelto е преустановено, INR може да се изследва и да се получат надеждни резултати 24 часа след прилагане на последната доза (вж. по-горе и точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

- Деца на 1 година или по-големи с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $50 - \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): не се налага корекция на дозата, на базата на данни при възрастни и ограничени данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2).
- Деца на 1 година или по-големи с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$): Xarelto не се препоръчва, тъй като липсват клинични данни (вж. точка 4.4).
- Деца под 1 година: бъбречната функция трябва да се определи с помощта на серумния креатинин. Xarelto не се препоръчва при деца по-малки от 1 година с резултати за серумния креатинин над 97,5-ия перцентил (вж. Таблица 2), тъй като липсват данни (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Референтни стойности на серумния креатинин при деца по-малки от 1 година (Boer et al, 2010)

Възраст	97,5-ти перцентил на креатинина ($\mu\text{mol/l}$)	97,5-ти перцентил на креатинина (mg/dl)
Ден 1	81	0,92
Ден 2	69	0,78
Ден 3	62	0,70
Ден 4	58	0,66
Ден 5	55	0,62
Ден 6	53	0,60
Ден 7	51	0,58
Седмица 2	46	0,52
Седмица 3	41	0,46
Седмица 4	37	0,42
Месец 2	33	0,37
Месец 3	30	0,34
Месец 4–6	30	0,34

Месец 7–9	30	0,34
Месец 10–12	32	0,36

Чернодробно увреждане

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане.

Xarelto 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 и 5.2).

Телесно тегло

При деца дозата се определя на база на телесното тегло (вж. Дозировка по-горе).

Пол

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до < 18 години не са установени при други показания освен лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидиви на ВТЕ. Липсват или има недостатъчни данни за други показания (вж. също точка 5.1). По тази причина Xarelto 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

Xarelto е за перорално приложение.

Пероралната суспензия трябва да се прилага при хранене или с храна (вж. точка 5.2).

За подробности относно приготвянето и приложението на пероралната суспензия вижте точка 6.6.

Пероралната суспензия може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда (вж. точки 5.2 и 6.6).

След всяка доза трябва веднага да се приеме една обичайна порция течност. Тази обичайна порция течност може да включва обема течност, използван при хранене.

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

Ако пероралната суспензия не е на разположение веднага, когато са изписани дози 15 mg или 20 mg ривароксабан, те могат да бъдат набавени, като се разтроши таблетка 15 mg или 20 mg и се смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и се приложи перорално. Разтрошената таблетка може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда за хранене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

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

Активно, клинично значимо кървене

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни 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.

Дозирането на ривароксабан не може да бъде надеждно определено при следните популации пациенти и не е проучено. Затова не се препоръчва при деца на възраст под 6 месеца, които:

- са имали по-малко от 37 гестационни седмици при раждане, или
- имат телесно тегло по-малко от 2,6 kg, или
- са имали по-малко от 10 дни на перорално хранене.

Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto 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).

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

Xarelto не се препоръчва при деца на една година или по-големи с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), тъй като липсват клинични данни.

Xarelto не се препоръчва при деца по-малки от 1 година с резултати за серумния креатинин над 97,5-тия персентил, тъй като липсват клинични данни.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Липсват клинични данни при деца, получаващи съпътстващо системно лечение със силни инхибитори, както на CYP3A4, така и на P-гр.

Xarelto не се препоръчва 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-гр 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 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 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 Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма

данни в подкрепа на това, че този лекарствен продукт осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto 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.

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

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

Спинална/епидурална анестезия или лумбална 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 ривароксабан в тези ситуации.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална/спинална) анестезия или лумбална 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.

Липсват данни относно подходящото време за поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при деца, докато са на лечение с Xarelto. 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 Xarelto 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.

Прилагането на Xarelto 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).

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

Xarelto гранули за перорална суспензия съдържа 1,8 mg натриев бензоат (Е 211) във всеки ml перорална суспензия. Натриевият бензоат може да засили симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици). Засилването на билирубинемията след изместването ѝ от албумин може да повиши неонаталната жълтеница, която може да се развие в керниктер (отлагания на неконюгиран билирубин в мозъчната тъкан).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, 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 са получени при възрастни, и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

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

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

При лица с лека степен на бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерена степен на бъбречно увреждане еритромицин води до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на C_{max} в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (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 C_{max} . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: 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 C_{trough} на ривароксабан (24 часа след предходното приложение на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на

ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

Други съпътстващи терапии

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

Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. РТ, аРТТ, НерТест) 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 Xarelto 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, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Юноши от женски пол с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

Кърмене

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

Xarelto 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 3).

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 3: 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 с експозиция на поне една доза ривароксабан

**От проучването VOYAGER PAD

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 4) (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 4: 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 Xarelto, при възрастни и педиатрични пациенти са обобщени в Таблица 5 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 5: 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 реакции, включително анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
Нарушения на очите				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
Сърдечни нарушения				
	Тахикардия			
Съдови нарушения				
Хипотония, хематом				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Епистаксис, хемоптизис			Еозинофилна пневмония	
Стомашно-чревни нарушения				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек ^A , диария, повръщане ^A	Сухота в устата			
Хепатобилиарни нарушения				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансминазите	Чернодробно увреждане, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта ^A , повишена GGT ^A	Жълтеница, повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), холестаза, хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Болка в крайниците ^A	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
Кървене от уrogenиталния тракт (вкл. хематурия и менорагия ^B), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта)				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия, нефропатия, свързана с антикоагуланти
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			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секречия от рани ^А		Съдова псевдоаневризма		

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 Xarelto 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 Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Педиатрични пациенти

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. Находките, 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 си съответства 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. В съответствие 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.

Специфичен антагонист за обръщане на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не е установен при деца.

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

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

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващото приложение 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 популационно фармакокинетично (ФК) 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 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 (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.

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 тромбопластиново време (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в рутинната клинична 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 8 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

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 наблюдаваната 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 както постоянни, така 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 (нискомолекулен хепарин), 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 неголям 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 6 и 7 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 настъпило 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 6: Резултати за ефикасност в края на основния период на лечение

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

Тромбопрофилактика при педиатрични пациенти с конгенитално сърдечно заболяване, след процедура на Фонтан

Ефикасността и безопасността на ривароксабан за тромбопрофилактика при 110 педиатрични пациенти с конгенитално сърдечно заболяване, които са претърпели процедура на Фонтан до 4 месеца преди записването са оценени в проспективно, открито, 2 части (част Б активно контролирано) проучване (UNIVERSE), където ривароксабан е използван за тромбопрофилактика за 12 месеца сравнен с ацетилсалицилова киселина при деца от 2 до 8 годишна възраст с единична камерна физиология, които имат процедура на Фонтан. Пациентите получават адаптирана към телесното им тегло доза от ривароксабан ([n=76], експозиция съвпадаща на 10 mg дневна доза при възрастни) или ацетилсалицилова киселина ([n=34] приблизително 5 mg/kg). Дозировката проучвана в UNIVERSE за тромбопрофилактика е значително по-ниска и не може да се изведе от одобрената педиатрична доза за лечение на ВТЕ.

Малко тромбоемболични събития са наблюдавани в проучването UNIVERSE (в групата на ривароксабан (1 [1,6%]) срещу групата с ацетилсалицилова киселина (3 [8,8%])) и количеството събития с кървене е подобно между проучваните рамена с 5 (7,8%) клинично значими събития с кървене (включително 1 голямо в групата на ривароксабан срещу 3 (8,8%; нито едно от тях голямо) в групата с ацетилсалицилова киселина.

Профилът на ефикасност и безопасност на ривароксабан е в голяма степен подобен при 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). Изпитването 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Следващата информация е базирана на данни, получени при възрастни.

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

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

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.

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.

Доказана е биоеквивалентността на лекарствената форма гранули за перорална суспензия в сравнение с пуснатата на пазара таблетка при дозата 10 mg, приета на гладно, както и при дозата 20 mg след хранене.

Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и C_{max} в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

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

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

Педиатрична популация

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

Ривароксабан перорална суспензия 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 за 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 Vcgr (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 разпределение ($t_{1/2}$), 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

Чернодробно увреждане

Липсват клинични данни при деца с чернодробно увреждане. Възрастни пациенти с цироза и лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) показват 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).

Бъбречно увреждане

Липсват клинични данни при деца на 1 година или по-големи с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 50 ml/min/1,73 m²) или при деца по-малки от 1 година с резултати за серумния креатинин над 97,5-ия персентил (вж. точка 4.4). 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 отстранен чрез диализа.

Пол

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

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%). При деца ривароксабан се дозира на базата на телесното тегло. 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. 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.

Фармакокинетични данни при пациенти

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 8.

Таблица 8: Обобщена статистика (средна геометрична стойност (90% интервал)) на плазмените концентрации на ривароксабан в стационарно състояние (μ/l) според схемата на прилагане 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} 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.

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 приплъхове 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

Лимонена киселина, безводна (E 330)

Хипромелоза (2910)

Манитол (E 421)

Микрокристална целулоза и кармелоза натрий

Натриев бензоат (E 211)

Сукралоза (E 955)

Ксантанова гума (E 415)

Ароматизиран кремообразен подсладител: ароматизиращи вещества, малтодекстрин (царевичен), пропиленгликол (E 1520) и акациева гума (E 414).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране суспензията е стабилна до 14 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се замразява.

Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия е опакован в съгъваема картонена кутия, съдържаща:

О За деца с тегло **по-малко от 4 kg**:

- 2,625 g гранули, съответстващи на 51,7 mg ривароксабан, в 1 бутилка от тъмно стъкло за реконституиране в 50 ml вода, затворена с капачка на винт, защитена от деца.
- 2 сини спринцовки 1 ml с деления по 0,1 ml
- 1 адаптер за бутилка и сини спринцовки
- 1 спринцовка за вода 60 ml с деления по 1 ml

или

О За деца, с тегло **4 kg и повече:**

- 5,25 g гранули, съответстващи на 103,4 mg ривароксабан, в 1 бутилка от тъмно стъкло за реконституиране в 100 ml вода, затворена с капачка на винт, защитена от деца.
- 2 сини спринцовки 5 ml с деления по 0,2 ml
- 2 сини спринцовки 10 ml с деления по 0,5 ml
- 1 адаптер за бутилка и сини спринцовки
- 1 спринцовка за вода 100 ml с деления по 2 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Суспендиране

Преди приложение гранулите трябва да се суспендират до хомогенна суспензия с негазирана вода до крайна концентрация 1 mg на ml.

Количеството вода, ковто трябва да се използва е:

- 50 ml за бутилката, съдържаща 2,625 g гранули (51,7 mg ривароксабан), от които след реконституиране се получава 51,7 ml общ обем
- 100 ml за бутилката, съдържаща 5,25 g гранули (103,4 mg ривароксабан), от които след реконституиране се получава 103,4 ml общ обем

Бутилката трябва да се разклаща след реконституиране в продължение на 60 секунди и преди всяка доза в продължение на 10 секунди.

След реконституиране лекарственият продукт е бяла до почти бяла суспензия.

За приложение на доза след реконституиране са предоставени сините спринцовки (1 ml, 5 ml или 10 ml) (вж. точка 4.2, Таблица 1).

Пълни подробности за приготвянето и приложението на пероралната суспензия могат да бъдат намерени в Указанията за употреба, които са предоставени с лекарствения продукт или в обучителното видео, до което има достъп чрез QR-код, посочен на сиганланата карта на пациента, също предоставена с лекарствения продукт.

Суспензията може да се прилага чрез назогастрална или стомашна сонда за хранене.

Разположението на сондата в стомаха трябва да се потвърди преди приложението на Xarelto.

Тъй като абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на освобождаване на активното вещество, трябва да се избягва приложение на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и във връзка с това до намалена експозиция на активното вещество. След приложение сондата за хранене трябва да се промие с вода. Това трябва веднага да бъде последвано от назогастрално или ентерално хранене.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/050-051

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

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

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(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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 референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА 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**

Преди пускането на пазара ПРУ трябва да предостави обучителен пакет, адресиран до всички лекари, които се очаква да предписват/използват Xarelto

Обучителният пакет има за цел да повиши осведомеността по отношение на потенциалния риск от кървене по време на лечението с Xarelto и да предостави упътване за поведението при подобен риск.

Обучителният пакет за лекаря трябва да включва:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия лекар
- Сигнална карта на пациента (Текст, включен в Приложение III)
- Сигнална карта на пациента (Xarelto гранули за перорална суспензия) (Текстът е включен в Приложение III)

ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни власти във всяка държава-членка съдържанието и формата на Ръководството за предписващия лекар заедно с плана за комуникация преди разпространението на обучителния пакет на тяхна територия.

Ръководството за предписващия лекар трябва да съдържа следните ключови съобщения относно безопасността:

- Данни за популациите, при които потенциално съществува повишен риск от кървене
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови популации
- Ръководство относно преминаването от и към лечение с ривароксабан
- Необходимостта от прием на таблетките от 15 mg и 20 mg с храна
- Поведение при случаи на предозиране
- Използването на коагулационните тестове и тяхното интерпретиране
- Препоръка всички пациенти да бъдат посъветвани относно:
 - Признаците и симптомите за кървене и кога да потърсят съдействието на медицински специалист
 - Важността на придържането към назначения курс на лечение
 - Необходимостта от прием на таблетките от 15 mg и 20 mg с храна
 - Необходимостта да носят със себе си по всяко време сигналната картата на пациента, която е вложена във всяка опаковка
 - Необходимостта да уведомят медицинските специалисти, че приемат Xarelto, в случай на нужда от хирургична интервенция или инвазивна процедура.
- Всички родители/болногледачи на педиатрични пациенти и всички педиатрични пациенти, на които се прилага Xarelto гранули за перорална суспензия трябва да бъдат посъветвани относно:
 - Реконституиранеот и дозирането на пероралната суспензия

С всяка опаковка на лекарството ПРУ трябва да предостави също и Сигнална карта на пациента, текстът на която е включен в Приложение III.

За да се осигури правилно реконституиране и боравене с Xarelto гранули за перорална суспензия, обучително видео за медицински специалисти и болногледачи ще бъде осигурено от ПРУ електронно на уебстраниците на компанията (съгласно местните изисквания в страната). ПРУ трябва да изпраща съобщения на потенциални предписващи лекари в съответствие с комуникационния план, съгласуван с националния компетентен орган, описващ местоположението на обучителното видео, необходимостта от обучение и документиране на обучението.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

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**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**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/025	14 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/026	28 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/027	56 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/028	60 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/029	98 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/030	168 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/031	196 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/032	10 x 1 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/033	100 x 1 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/035	30 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/041	20 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/047	14 филмирани таблетки	(Блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 2,5 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/034 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
ЗА 2,5 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 2,5 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
Опаковка, съдържаща се в групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/034 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (груповая опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 2,5 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 2,5 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 2,5 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

слънце като символ
луна като символ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хarelto 2,5 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/046 100 филмирани таблетки (HDPE Бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 2,5 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 10 mg****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/001	5 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/002	10 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/003	30 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/004	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/005	5 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/006	10 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/007	30 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/008	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/009	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/010	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/042	14 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/043	28 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/044	98 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хarelto 10 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/022 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (груповая опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
ЗА 10 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 10 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
Опаковка, съдържаща се в групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/022 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (груповая опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ОТ 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ОТ 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хarelto 10 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/045 100 филмирани таблетки (HDPE бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/011	14 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/012	28 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/013	42 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/014	98 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/015	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/016	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/038	10 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/048	14 филмирани таблетки	(блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хarelto 15 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/023 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
ЗА 15 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 15 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
Опаковка, съдържаща се в групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/023 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (груповая опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 15 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/036 100 филмирани таблетки (HDPE бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/017	14 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/018	28 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/019	98 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/020	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/021	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/039	10 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/049	14 филмирани таблетки	(блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 20 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/024 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (груповая опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Харелто 20 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
Опаковка, съдържаща се в груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/024 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg таблетки
ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 филмирани таблетки

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/037 100 филмирани таблетки (HDPE бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката не е приложимо за външната картонена опаковка)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО (42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg) (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка червена филмирана таблетка за седмица 1, 2 и 3 съдържа 15 mg ривароксабан.
Всяка кафяво-червена филмирана таблетка за седмица 4 съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Всяка опаковка от 49 филмирани таблетки съдържа:
42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Опаковка за Започване на Лечението

Тази опаковка за започване на лечението е само за първите 4 седмици от лечението.

ДОЗИРОВКА

Ден 1 до 21: Една таблетка 15 mg два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една вечер) заедно с храна.

От Ден 22: Една таблетка 20 mg веднъж дневно (приемана по едно и също време всеки ден) заедно с храна.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/040

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан
(опаковка за започване на лечението)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ОПАКОВКА ТИП ПОРТФЕЙЛ ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО
(42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg) (БЕЗ
BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
филмирани таблетки
ривароксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка червена филмирана таблетка за седмици 1, 2 и 3 съдържа 15 mg ривароксабан.
Всяка кафяво-червена филмирана таблетка за седмица 4 съдържа 20 mg ривароксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Всяка опаковка от 49 филмирани таблетки съдържа:
42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Опаковка за Започване на Лечението

Тази опаковка за започване на лечението е само за първите 4 седмици от лечението.

Задна и предна страна

ДОЗИРОВКА и СХЕМА НА ПРИЛОЖЕНИЕ:

Ден 1 до 21: Една таблетка 15 mg два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една вечер) с храна.

От Ден 22: Една таблетка 20 mg веднъж дневно (приемана по едно и също време всеки ден) с храна.

Започване на лечение	Xarelto 15 mg два пъти дневно	Първи 3 седмици
Продължаващо лечение	Xarelto 20 mg веднъж дневно	От седмица 4 нататък

Посетете Вашия лекар, за да се осигури продължаване на лечението.
Да се приема с храна.

Xarelto 15 mg
Начало на лечение
15 mg

два пъти дневно
Начална дата
СЕДМИЦА 1, СЕДМИЦА 2, СЕДМИЦА 3
ДЕН 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

слънце като символ
луна като символ

Промяна на дозата
Хarelto 20 mg
20 mg
веднъж дневно
приемане по едно и също време всеки ден
Дата на промяна на дозата
СЕДМИЦА 4
ДЕН 22 ДЕН 23 ДЕН 24 ДЕН 25 ДЕН 26 ДЕН 27 ДЕН 28

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/040

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан
(опаковка за започване на лечението)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

**БЛИСТЕР ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО В КАРТОНЕНА
ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg таблетки

Xarelto 20 mg таблетки

ривароксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (фирмен знак)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА СЪГКЛЕНА БУТИЛКА 100 ML (ГРАНУЛИ)
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия
ривароксабан
За деца с тегло по-малко от 4 kg

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Гранулиите съдържат 19,69 mg ривароксабан на грам.
Съгклената бутилка съдържa 51,7 mg ривароксабан.
След приготвяне пероралната суспензия съдържa 1 mg ривароксабан на ml.

3. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Съдържa натриев бензоат (E 211). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия

Бутилката съдържa 2,625 g гранули, които трябва да бъдат ресуспендирани в 50 ml вода.

1 бутилка с гранули
1 спринцовка за вода 60 ml
2 сини спринцовки 1 ml
1 адаптер

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Моля, помолете Вашия фармацевт или лекар да попълни информацията за предписанието:

Телесно тегло на детето: kg

Доза за детето: ml

Тази доза трябва да се дава на детето три пъти дневно

Разклатете след приготвяне в продължение на най-малко 60 секунди.

Разклатете преди всяка употреба в продължение на най-малко 10 секунди.



Перорално приложение само след разтваряне.

Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.

51,7 mg ривароксабан в 51,7 ml общ обем (след разтваряне с 50 ml вода)

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:

След приготвяне суспензията е стабилна до 14 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява. Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/050

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Xarelto 1 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕН ЗА СЪЖКЛЕНА БУТИЛКА 100 ML (ГРАНУЛИ) (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия
ривароксабан
За деца с тегло по-малко от 4 kg

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Гранулиите съдържат 19,69 mg ривароксабан на грам.
Съжклената бутилка съдържa 51,7 mg ривароксабан.
След приготвяне пероралната суспензия съдържa 1 mg ривароксабан на ml.

3. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Съдържa натриев бензоат (Е 211). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия
2,625 g гранули, които трябва да бъдат ресуспендирани в 50 ml вода.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете след приготвяне в продължение на най-малко 60 секунди.
Разклатете преди всяка употреба в продължение на най-малко 10 секунди.



Перорално приложение само след приготвяне.
Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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

Дата на изтичане на срока на годност (= датата на приготвяне + 14 дни):

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява. Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

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**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/050

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА СЪКЛЕНА БУТИЛКА 250 ML (ГРАНУЛИ)
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия
ривароксабан
За деца с тегло 4 kg и повече

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Гранулиите съдържат 19,69 mg ривароксабан на грам.
Съклената бутилка съдържа 51,7 mg ривароксабан.
След приготвяне пероралната суспензия съдържа 1 mg ривароксабан на ml.

3. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Съдържа натриев бензоат (E 211). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия

Бутилката съдържа 5,25 g гранули, които трябва да бъдат ресуспендирани в 100 ml вода.

1 бутилка с гранули
1 спринцовка за вода 100 ml
2 сини спринцовки 5 ml
2 сини спринцовки 10 ml
1 адаптер

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Моля, помолете Вашия фармацевт или лекар да попълни информацията за предписанието:

Телесно тегло на детето: kg

Доза за детето: ml

Тази доза трябва да се дава на детето (поставете отметка в квадратчето):

☐ Един път дневно

☐ Два пъти дневно

☐ Три пъти дневно

Разклатете след приготвяне в продължение на най-малко 60 секунди.
Разклатете преди всяка употреба в продължение на най-малко 10 секунди.



Перорално приложение само след приготвяне.
Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.

103,4 mg ривароксабан в 103,4 ml общ обем (след разтваряне със 100 ml вода)

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:

След приготвяне суспензията е стабилна до 14 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява. Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/051

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 1 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕН ЗА СЪТЪКЛЕНА БУТИЛКА 250 ML (ГРАНУЛИ) (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия
ривароксабан

За деца с тегло 4 kg или повече

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Гранулите съдържат 19,69 mg ривароксабан на грам.
Сътклената бутилка съдържа 51,7 mg ривароксабан.
След приготвяне пероралната суспензия съдържа 1 mg ривароксабан на ml.

3. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Съдържа натриев бензоат (E 211). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия

5,25 g гранули, които трябва да бъдат ресуспендирани в 100 ml вода.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете след приготвяне в продължение на най-малко 60 секунди.
Разклатете преди всяка употреба в продължение на най-малко 10 секунди.



Перорално приложение само след приготвяне.
Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.

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

Дата на изтичане на срока на годност (= датата на приготвяне + 14 дни):

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C. Да не се замразява. Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/472/051

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

[Xarelto таблетки 2.5 mg /10 mg /15 mg /20 mg /опаковка за започване на лечението]

Сигнална карта на пациента

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

Xarelto 10 mg (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

Xarelto 15 mg (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

Xarelto 20 mg (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

♦ Носете със себе си тази карта през цялото време

♦ Представяйте тази карта на всеки лекар или зъболекар преди лечение

Аз съм на антикоагулантно лечение с Xarelto (ривароксабан)

Име:

Адрес:

Дата на раждане:

Тегло:

Други лекарства/заболявания:

В случай на спешна ситуация моля информирайте:

Име на лекаря:

Телефонен номер на лекаря:

Печат на лекаря:

Моля информирайте още:

Име:

Телефон:

Родствена връзка:

Информация за медицинските специалисти:

♦ Не трябва да се използват INR стойности, понеже те не са надеждно средство за измерване на антикоагулантното действие на Xarelto.

Какво трябва да знам за Xarelto?

♦ Xarelto разрежда кръвта, което Ви предпазва от образуване на опасни кръвни съсиреци.

♦ Xarelto трябва да се приема точно както Ви е предписан от Вашия лекар. За да си осигурите оптимална защита от образуването на кръвни съсиреци, **никога не пропускайте доза**.

♦ Не трябва да спирате приема на Xarelto, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на съсиреци при Вас може да се повиши.

♦ Информирайте Вашия медицински специалист, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, преди да започнете прием на Xarelto.

♦ Информирайте Вашия медицински специалист, че приемате Xarelto преди всяка операция или инвазивна процедура.

Кога трябва да потърся съвет от моя медицински специалист?

Когато приемате лекарство за разреждане на кръвта, като Xarelto, е важно да бъдете наясно с неговите възможни нежелани реакции. Най-честата нежелана реакция е кървене. Не започвайте да приемате Xarelto, ако знаете, че сте с риск от кървене, без преди това да сте го обсъдили с Вашия лекар. Кажете на Вашия медицински специалист незабавно, ако имате някакви признаци или симптоми на кървене, като например следните:

♦ болка

♦ оток или дискомфорт

♦ главоболие, замаяност или слабост

♦ необичайни синини по кожата, кървене от носа, кървене от венците, порязване, при което кървенето спира бавно

- ◆ менструално или вагинално кървене, което е по-силно от нормалното
- ◆ кръв в урината, която може да бъде с розов или кафяв цвят, червени или черни изпражнения
- ◆ изкашляне на кръв или повръщане на кръв или на материи, които изглеждат като утайка на кафе

Как да приемам Xarelto?

- ◆ За да се осигури оптимална защита, Xarelto
 - 2,5 mg може да бъде приеман със или без храна
 - 10 mg може да бъде приеман със или без храна
 - 15 mg трябва да бъде приеман с храна
 - 20 mg трябва да бъде приеман с храна

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА [Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия]
--

Сигнална карта на пациента
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml
гранули за перорална суспензия

Информация за болногледачи/пациенти:

- ♦ Носете със себе си тази карта през цялото време.
- ♦ Представяйте тази карта на всеки лекар или зъболекар преди лечение на пациента.

[QR-код], [интернет адрес]

Гледайте обучителното видео, което показва как се приготвя и прилага пероралната суспензия.

Пациент, който е на антикоагулантно лечение с Xarelto (ривароксабан)

Име:

Адрес:

Дата на раждане:

Тегло:

Други лекарства/заболявания:

В случай на спешна ситуация моля информирайте:

Име на лекаря:

Телефонен номер на лекаря:

Печат на лекаря:

Моля информирайте още:

Име:

Телефон:

Родствена връзка:

Информация за медицинските специалисти:

- ♦ Не трябва да се използват INR стойности, понеже те не са надеждно средство за измерване на антикоагулантното действие на Xarelto.

Какво трябва да знам за Xarelto?

- ♦ Xarelto разрежда кръвта, което предпазва от образуване на опасни кръвни съсиреци.
- ♦ Xarelto трябва да се приема точно както е предписан от лекаря. За да си осигурите оптимална защита от образуването на кръвни съсиреци, **никога не пропускайте доза.**
- ♦ Не трябва да спирате даването/приема на Xarelto, без преди това да сте говорили с лекаря, тъй като рискът от образуване на съсиреци може да се повиши.
- ♦ Информирайте медицинския специалист, ако детето/Вие приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, преди да започнете прием на Xarelto.
- ♦ Информирайте медицинския специалист, че детето/Вие приемате Xarelto, преди всяка операция или инвазивна процедура.

Кога трябва да потърся съвет от медицински специалист?

Когато приемате лекарство за разреждане на кръвта, като Xarelto, е важно да бъдете наясно с неговите възможни нежелани реакции. Най-честата нежелана реакция е кървене. Не започвайте да давате на детето/да приемате Xarelto, ако знаете, че детето/Вие сте с риск от кървене, без преди това да сте го обсъдили с лекаря. Кажете на медицинския специалист незабавно, ако детето/Вие имате някакви признаци или симптоми на кървене, като например следните:

- ♦ болка
- ♦ оток или дискомфорт
- ♦ главоболие, замаяност или слабост

- ◆ необичайни синини по кожата, кървене от носа, кървене от венците, порязване, при което кървенето спира бавно
- ◆ менструално или вагинално кървене, което е по-силно от нормалното
- ◆ кръв в урината, която може да бъде с розов или кафяв цвят, червени или черни изпражнения
- ◆ изкашляне на кръв или повръщане на кръв или на материи, които изглеждат като утайка на кафе

Как да давам Xarelto на детето? / Как да приемам Xarelto?

- ◆ За да се осигури оптимална защита, Xarelto 1 mg/ml трябва да бъде даван/приеман по време на хранене (кърма или адаптирано мляко) или с храна.

Може да се прилага и чрез назогастрална сонда или стомашна сонда за хранене.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки

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 Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Прилага Ви се Xarelto, понеже

- Ви е поставена диагноза остър коронарен синдром (група симптоми, които включват сърдечен инфаркт и нестабилна стенокардия, остра болка в гърдите) и имате повишение в резултатите от някои сърдечни кръвни тестове.
Xarelto понижава риска при възрастни от следващ сърдечен инфаркт или понижава риска за смърт от болест, свързана със сърцето или кръвоносните съдове.
Xarelto няма да Ви бъде назначен самостоятелно. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате още или:
 - ацетилсалицилова киселина или
 - ацетилсалицилова киселина плюс клопидогрел или тиклопидин.

или

- Ви е поставена диагноза висок риск за образуване на кръвен съсирек в резултат на исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест, която причинява симптоми.
Xarelto намалява риска при възрастни от образуване на кръвни съсиреци (атеротромботични събития).
Xarelto няма да Ви бъде назначен самостоятелно. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате още ацетилсалицилова киселина.
В някои случаи, ако Ви бъде назначен Xarelto след процедура за възстановяване на кръвообращението в стеснена или запушена артерия на крака, Вашият лекар може да Ви предпише и клопидогрел, който да приемате в допълнение към ацетилсалицилова киселина за кратко време.

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и 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 на кръвта да образува съсиреци.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto

Не приемайте Xarelto

- 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 получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако имате остър коронарен синдром и в миналото сте имали кървене или кръвен съсирек в мозъка (инсулт)
- ако имате исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест и преди сте имали кръвоизлив в мозъка (инсулт) или запушване на малки артерии, кръвоснабдяващи дълбоките мозъчни тъкани (лакунарен инсулт), или ако сте имали кръвен съсирек в мозъка (исхемичен, нелакунарен инсулт) предходния месец
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

Не приемайте Xarelto 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 Xarelto.

Xarelto не трябва да се използва в комбинация с определени други лекарства, които понижават степента на съсирване на кръвта, като празугрел или тикагрелор, различни от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел/тиклопидин.

Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
 - 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 Xarelto”)
 - 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 (*bronhiektazi*) или кървене от белия дроб в миналото
 - ако сте на възраст над 75 години
 - ако тежите по-малко от 60 kg
 - ако имате коронарна артериална болест с тежка симптоматична сърдечна недостатъчност
- ако имате сърдечна клапа 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 някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар преди да приемете Xarelto. 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Таблетките Xarelto 2,5 mg **не се препоръчват при пациенти на възраст под 18 години**. Няма достатъчно информация за употребата им при деца и юноши .

Други лекарства и Xarelto

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, празугрел и тикагрелор (вижте точка “Предупреждения и предпазни мерки”))
 - 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 норепинефрина (SNRI))

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto 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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият

лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно информирайте Вашия лекар, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (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.

Xarelto 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 таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Xarelto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза да приемате

Препоръчителната доза е една таблетка от 2,5 mg два пъти дневно. Приемайте Xarelto приблизително по едно и също време всеки ден (например една таблетка сутрин и една вечер). Това лекарство може да се приема с или без храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се разтроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде разтрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

Xarelto няма да Ви бъде прилаган самостоятелно.

Вашият лекар ще Ви каже също да приемате ацетилсалицилова киселина.

Ако Ви бъде назначен Xarelto след остър коронарен синдром, Вашият лекар може да Ви каже да приемате и клопидогрел или тиклопидин.

Ако Ви бъде назначен Xarelto след процедура за възстановяване на кръвообращението в стеснена или запушена артерия на крака, Вашият лекар може да Ви предпише и клопидогрел, който да приемате в допълнение към ацетилсалицилова киселина за кратко време.

Вашият лекар ще Ви каже по колко от тези лекарства да приемате (обикновено между 75 до 100 mg ацетилсалицилова киселина на ден или дневна доза от 75 до 100 mg ацетилсалицилова киселина плюс дневна доза от 75 mg клопидогрел или стандартна дневна доза тиклопидин).

Кога да започнете да приемате Xarelto

Лечението с Xarelto след остър коронарен синдром трябва да се започне възможно най-рано след стабилизиране на състоянието след остър коронарен синдром, най-рано 24 часа след приема в болница и когато обичайно би била спряна парентералната (чрез инжекция) антикоагулантна терапия.

Вашият лекар ще Ви каже кога да започнете лечението с Xarelto, ако сте диагностицирани с исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължава лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Xarelto

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали една доза, приемете следващата си доза по обичайното време.

Ако сте спрели приема на Xarelto

Приемайте Xarelto редовно и докато Вашият лекар Ви го предписва.

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако спрете приема на това лекарство е възможно да се повиши рискът за нов сърдечен пристъп или инсулт или за смърт от болест, свързана със сърцето или кръвоносните съдове.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци, Xarelto 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
- необичайна 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 може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, кръвене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кръвави храчки
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видяно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или 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
- 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 и оток
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат със сирването 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
- прималяване
- общо неразположение
- ускорен сърдечен ритъм
- сухота в устата
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- кръвене в мускул
- холестаза (намалено отделяне на жлъчка), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- пожълтяване на кожата и очите (*жълтеница*)
- локализиран оток
- събиране на кръв (*хематом*) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (*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 за честотата):

- бъбречна недостатъчност след тежко кървене
- 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 кървене, което води до болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (*компартмент синдром след кървене*)

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 Xarelto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

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 спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xarelto

- Активно вещество: ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза (2910), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие на таблетката: макрогол (3350), хипромелоза (2910), титанов диоксид (E 171), железен оксид, жълт (E 172).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xarelto 2,5 mg са светло-жълти, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “2,5” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 или 196 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или

- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки от 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

- Ако първият и вторият символ са ИТ, производителят е
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Xarelto 10 mg филмирани таблетки 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 Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto 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.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени *анти тромбозни 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 Xarelto

Не приемайте Xarelto

- 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 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 Xarelto 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 Xarelto.

Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto

- 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 промените антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
 - 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, 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 (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 Xarelto. 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Таблетките Xarelto 10 mg **не се препоръчват за лица на възраст под 18 години**. Няма достатъчно информация за употребата им при деца и юноши.

Други лекарства и Xarelto

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
 - 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 съсирването на кръвта (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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto 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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Xarelto 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.

Xarelto 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 таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Xarelto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

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 една таблетка Xarelto от 10 mg един път дневно.
- o 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 една таблетка от 10 mg един път дневно, или една таблетка от 20 mg един път дневно. Вашият лекар Ви е предписал Xarelto 10 mg веднъж дневно.

Поглъщайте таблетката за предпочитане с вода.
Xarelto може да се приема със или без храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се разтроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.
Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде разтрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

Кога да приемате Xarelto

Приемайте таблетката всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.
Постарайте се да приемате таблетката 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 първата таблетка 6 - 10 часа след операцията.
Ако сте били подложени на голяма операция на тазобедрената става, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 5 седмици.
Ако сте били подложени на голяма операция на коляното, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 2 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Xarelto

Ако сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно, както обикновено.
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Xarelto

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto 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, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци, Xarelto 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 за 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 Xarelto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Разтрошени таблетки

Разатрошените таблетки са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

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 спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xarelto

- Активно вещество: ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза (2910), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие: макрогол (3350), хипромелоза (2910), титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xarelto 10 mg са светлочервени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “10” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 5, 10, 14, 28, 30 или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

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 единствено и 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 Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан.

Xarelto 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.

Xarelto 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.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни 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 Xarelto

Не приемайте Xarelto

- 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 образуването 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 Xarelto 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 Xarelto.

Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto

- 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 промените антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържа отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
 - 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 Xarelto. 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Таблетките Xarelto **не се препоръчват при деца с телесно тегло под 30 kg.**

Няма достатъчно информация за употребата на Xarelto при деца и юноши при показанията за възрастни.

Други лекарства и Xarelto

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)
- 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 норепинефрина (SNRI))

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto 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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Xarelto 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.

Xarelto 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 таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Xarelto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да приемате Xarelto заедно с храна.

Гълтайте таблетката (таблетките) за предпочитане с вода.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се разтроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете. Веднага след тази смес трябва да приемете храна. Ако е необходимо, Вашият лекар може да Ви даде разтрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

Каква доза да приемате

- Възрастни

- За предпазване от съсиреци в мозъка (инсулт) и другите кръвоносни съдове в тялото Ви
Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно.
Ако страдате от бъбречни проблеми, дозата може да се намали до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно.

Ако се нуждаете от процедура за лечение на блокираните кръвоносни съдове на сърцето (наречена перкутанна коронарна интервенция – ПКИ с поставяне на стент), има ограничени доказателства за намаляване на дозата до една таблетка Xarelto 15 mg веднъж дневно (или до една таблетка Xarelto 10 mg веднъж дневно, в случай, че вашите бъбреци не функционират правилно) в допълнение към антитромбозно лекарство като клопидогрел.

- За 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
Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. За лечението след третата седмица препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно.
След най-малко 6-месечно лечение на съсиреци Вашият лекар може да реши да продължите лечението или с една таблетка от 10 mg един път дневно, или с една таблетка от 20 mg един път дневно.
Ако страдате от бъбречни проблеми и приемате една таблетка Xarelto един път дневно, Вашият лекар може да реши да намали дозата за лечението след третата седмица до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно, ако рискът за кървене е по-висок от риска за повторно образуване на съсирек.

- Деца и юноши

Дозата Xarelto зависи от телесното тегло и ще бъде изчислена от лекаря.

- Препоръчителната доза при деца и юноши с телесно тегло между 30 kg и по-малко от 50 kg е една таблетка Xarelto 15 mg един път дневно.
- Препоръчителната доза при деца и юноши с телесно тегло 50 kg или повече е една таблетка Xarelto 20 mg един път дневно.

Приемайте всяка доза Xarelto с напитка (напр. вода или сок) по време на хранене.

Приемайте таблетките всеки ден приблизително по едно и също време. Помислете да настроите аларма, която да Ви напомня.

За родители или болногледачи: моля наблюдавайте детето, за да осигурите прием на цялата доза.

Тъй като дозата Xarelto е базирана на телесното тегло, важно е да спазвате насрочените посещения при лекар, защото може да е необходимо дозата да бъде коригирана, тъй като теглото се променя.

Никога не коригирайте сами дозата Xarelto. Лекарят ще коригира дозата, ако е необходимо.

Не разделяйте таблетката в опит да набавите част от дозата в таблетката. Ако е необходима по-ниска доза, моля, използвайте другата възможна лекарствена форма Xarelto гранули за перорална суспензия.

При деца и юноши, които не могат да поглъщат таблетките цели, моля, използвайте Xarelto гранули за перорална суспензия.

Ако няма налична перорална суспензия, може да разтрошите таблетката Xarelto и да я смесите с вода или ябълково пюре непосредствено преди приема. Приемете малко храна след приема на тази смес. Ако се налага, Вашият лекар може да Ви даде разтрошената таблетка Xarelto и през стомашна сонда.

Ако изплюете дозата или повърнете

- по-малко от 30 минути след като сте приели Xarelto, вземете нова доза.
- повече от 30 минути след като сте приели Xarelto, **не** вземайте нова доза. В този случай вземете следващата доза Xarelto в обичайното време.

Свържете се с лекаря, ако често изплювате дозата или повръщате след прием на Xarelto.

Кога да приемате Xarelto

Приемайте таблетката (таблетките) всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Постарайте се да приемате таблетката (таблетките) по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението.

За да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове във Вашето тяло:

Ако сърдечната Ви дейност трябва да бъде възстановена до нормално състояние чрез процедура, наречена кардиоверсия, взимайте Xarelto във времето, което Ви каже Вашият лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Xarelto

- Възрастни, деца и юноши:

Ако приемате една таблетка от 20 mg или 15 mg един път на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от една таблетка за един ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно.

- Възрастни:

Ако приемате една таблетка от 15 mg два пъти на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от две таблетки от 15 mg за един ден. Ако сте пропуснали да вземете една доза, може да вземете две таблетки от 15 mg едновременно, за да стане общата доза две таблетки (30 mg) за един ден. На следващия ден трябва да продължите да вземате по една таблетка от 15 mg два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto

Веднага се свържете с Вашия лекар, ако сте приели твърде много таблетки Xarelto. Приемът на твърде голямо количество Xarelto повишава риска от кървене.

Ако сте спрели приема на Xarelto

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto лекува и предпазва от някои сериозни заболявания.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци, Xarelto 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 или при Вашето дете 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
- необичайна 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, установени при възрастни, деца и юноши

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата 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
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- кървене в окото (включително кървене от бялото на очите)
- кървене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кървави хракчи
- кървене от кожата или под кожата
- кървене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците

- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видяно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или 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
- 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)
- холестаза (намалено отделяне на жлъчката), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка и оток
- 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
- прималяване
- общо неразположение
- ускорен сърдечен ритъм
- сухота в устата
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- кръвене в мускул
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- локализиран оток
- събиране на кръв (хематом) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (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 за 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 болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кръвене)

Нежелани реакции при деца и юноши

Общо взето нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Xarelto, са подобни по вид с тези, наблюдавани при възрастни, и са били предимно леки до умерени по тежест.

Нежелани реакции, които са наблюдавани по-често при деца и юноши:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- повишена температура
- кървене от носа
- повръщане

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- ускорена сърдечна дейност
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на билирубина (жлъчен пигмент)
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити, които представляват клетки, които спомагат за съсирването на кръвта)
- тежко менструално кървене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на един подвид на билирубина (директен билирубин, жлъчен пигмент)

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 Xarelto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

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 спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xarelto

- Активно вещество: ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 15 mg или 20 mg ривароксабан.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза (2910), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие: макрогол (3350), хипромелоза (2910), титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xarelto 15 mg са червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “15” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 10, 14, 28, 42 или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Филмираните таблетки Xarelto 20 mg са кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “20” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 10, 14, 28, или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

Опаковка за Започване на Лечението

Не е предназначена за приложение при деца.
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 единствено и 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 Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и се използва при възрастни за:

- 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.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни 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 Xarelto

Не приемайте Xarelto

- 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 образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят 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 Xarelto 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 Xarelto.

Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
 - 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 промените антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържа отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
 - 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 (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 Xarelto. 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 Xarelto 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 Xarelto 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

Опаковката за започване на лечение с Xarelto **не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години**, тъй като е предназначена конкретно за започване на лечение при възрастни пациенти и не е подходяща за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Xarelto

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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto 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, 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 Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

Шофиране и работа с машини

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (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.

Xarelto 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 таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Xarelto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да приемате Xarelto заедно с храна.

Гълтайте таблетката (таблетките) за предпочитане с вода.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се разтроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете. Веднага след тази смес трябва да приемете храна. Ако е необходимо, Вашият лекар може да Ви даде разтрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

Каква доза да приемате

Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. За лечението след третата седмица препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно.

Тази опаковка за започване на лечение Xarelto 15 mg и 20 mg е само за първите 4 седмици от лечението.

След приключване на тази опаковка, лечението ще продължи с Xarelto 20 mg един път дневно, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако страдате от бъбречни проблеми, Вашият лекар може да реши да намали дозата за лечението след третата седмица до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно, ако рискът за кървене е по-висок от риска за повторно образуване на съсирек.

Кога да приемате Xarelto

Приемайте таблетката (таблетките) всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Постарайте се да приемате таблетката (таблетките) по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Xarelto

- Ако приемате една таблетка от 15 mg два пъти на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от две таблетки от 15 mg за един ден. Ако сте пропуснали да вземете една доза, може да вземете две таблетки от 15 mg едновременно, за да стане общата доза две таблетки (30 mg) за един ден. На следващия ден трябва да продължите да вземате по една таблетка от 15 mg два пъти дневно.
- Ако приемате една таблетка от 20 mg един път на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от една таблетка за един ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно.

Ако сте спрели приема на Xarelto

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto лекува и предпазва от някои сериозни заболявания.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци, Xarelto 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
- необичайна 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 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
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видяно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или примаяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност
- 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 и 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
- прималяване
- общо неразположение
- сухота в устата
- ускорен сърдечен ритъм
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 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)
- локализиран оток
- събиране на кръв (хематом) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (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 за 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 болка, 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 Xarelto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху всеки блистер след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Разтрошени таблетки

Разтрошените таблетки са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

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 спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xarelto

- Активно вещество: ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 15 mg или 20 mg ривароксабан съответно.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза (2910), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.
Филмово покритие: макрогол (3350), хипромелоза (2910), титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xarelto 15 mg са червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “15” и триъгълник.

Филмираните таблетки Xarelto 20 mg са кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “20” и триъгълник.

Първи 4 седмици от опаковка за започване на лечението: всяка опаковка от 49 филмирани таблетки за първите 4 седмици от лечението съдържа:

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и 7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан в опаковка тип „портфейл“.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Portugal

Bayer Portugal Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Xarelto 1 mg/ml гранули за перорална суспензия ривароксабан (rivaroxaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация. Тази листовка е написана за пациента (“за Вас”) и родителя или болногледача, който дава това лекарство на детето.

- 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 или на детето. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите.
- Ако Вие или детето 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 Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или да дадете Xarelto
3. Как да приемате или давате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирването (фактор Ха) и по този начин намалява склонността кръвта да образува съсиреци.

Xarelto се използва при напълно износени новородени, кърмачета и прохождащи деца, деца и юноши под 18 години за:

- лечение на кръвни съсиреци и предпазване от повторно образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите дробове след начално лечение най-малко 5 дни с лекарства, които се инжектират и се използват за лечение на кръвни съсиреци.

Прочетете и спазвайте Указанията за употреба, предоставени с това лекарство, защото те ще Ви покажат как да приготвите и да приемете или да давате Xarelto перорална суспензия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или да дадете Xarelto

Не приемайте или не давайте Xarelto, ако Вие или детето

- сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате силно кървене
- 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)
- приемате лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен
 - когато промените лекарствата за предпазване от образуването на кръвни съсиреци или

- докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да се поддържа отворен.
 - страдате от чернодробно заболяване, свързано с повишен риск от кървене
 - ако сте бременна или кърмите
- Не приемайте или не давайте Xarelto и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас или детето.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Xarelto, ако:

- Вие или детето имате повишен риск от кървене. Това може да бъде случаят, например, при:
 - умерено или тежко бъбречно заболяване, тъй като бъбречната функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма
 - ако Вие или детето приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), ако те са абсолютно необходими (вижте точка „Не приемайте или не давайте Xarelto”)
 - 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 червата или стомаха или възпаление на хранопровода, дължащо се на 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 са разширени и изпълнени с гной (bronhiektazii) или кървене от белия дроб в миналото
- Вие или детето имате сърдечна клапна протеза
- Вие или детето имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци)
- кръвното Ви налягане или кръвното налягане на детето е нестабилно
- друго лечение или хирургична процедура са планирани за отстраняване на съсирек от белите дробове.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас или детето, **говорете с Вашия лекар**, преди да приемете или да дадете Xarelto. Лекарят ще реши дали Вие или детето трябва да бъдете лекувани с това лекарство и наблюдавани по-внимателно.

Не давайте Xarelto на деца под 6-месечна възраст, които

- са родени преди 37-ма седмица от бременността или
- тежат по-малко от 2,6 kg, или
- са кърмени или са били на изкуствено хранене по-малко от 10 дни

В тези случаи дозирането на Xarelto не може да бъде надеждно определено и не е проучено при тези деца.

Ако на Вас или на детето предстои операция

- Много е важно да приемате или да давате Xarelto преди и след операцията точно във времето, което Ви е казал Вашият лекар.
- Ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална упойка, или за намаляване на болка):
 - е много важно да приемате или да давате Xarelto преди и след инжекцията или отстраняването на катетъра, точно във времето, което Ви е казал Вашият лекар
 - кажете на Вашия лекар веднага, ако Вие или детето усетите изтръпване или слабост в краката, или проблеми с червата или пикочния мехур, след края на упойката. В този случай е необходима спешна грижа.

Деца и юноши

Xarelto перорална суспензия трябва да се използва при пациенти под 18 години за лечение на кръвни съсиреци и предпазване от повторно образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите дробове. Няма достатъчно информация за употребата на Xarelto при деца и юноши при показанията за възрастни.

Други лекарства и Xarelto

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- **Ако Вие или детето 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 лекарства за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир)
- други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
- лекарства за облекчаване на възпалението и болката (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) или инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрина (SNRI))

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас или детето, **информирайте Вашия лекар**, преди да приемете или да дадете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали Вие или детето трябва да бъдете лекувани с това лекарство и наблюдавани по-внимателно.

Ако Вашият лекар смята, че Вие или детето имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, може да е необходимо профилактично лечение за язва.

- **Ако Вие или детето 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 или за детето, **информирайте Вашия лекар**, преди да приемете или да дадете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Лекарят ще реши дали да Вие или детето трябва да бъдете лекувани с Xarelto и наблюдавани по-внимателно.

Бременност и кърмене

- Ако Вие или дъщеря Ви в юношеска възраст сте бременни или кърмите, **не приемайте или давайте Xarelto**.
- Ако има **вероятност** Вие или дъщеря Ви в юношеска възраст да **забременеете**, трябва да се използва надеждно **контрацептивно средство**, докато се приема Xarelto.
- Ако Вие или дъщеря Ви в юношеска възраст забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте незабавно Вашия лекар, който ще реши как трябва да продължи лечението.

Шофиране и работа с машини

Xarelto може да причини замаяност или припадъци. Вие или детето не трябва да шофирате, да карате колело или да използвате никакви инструменти или машини, ако имате тези симптоми.

Xarelto съдържа натриев бензоат и натрий

Това лекарство съдържа 1,8 mg натриев бензоат (Е 211) във всеки ml перорална суспензия. Натриевият бензоат (Е 211) може да засили симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици). Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате или давате Xarelto

Винаги приемайте или давайте това лекарство на детето точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Уверете се, че правилната информация за това какво количество и колко често трябва да приемате или да давате Xarelto е записана на предназначеният място в картата. Ако не е, помолете Вашия лекар или фармацевт да попълни съответната информация.

Указания за употреба

За това как да приготвите и да приемате или давате Xarelto перорална суспензия:

- вижте брошурата с указанията за употреба, включена в картонената опаковка и
- гледайте обучителното видео, до което можете да имате достъп чрез QR-кода, посочен в сигналната карта на пациента, също предоставена с лекарствения продукт.

Как да приемате или давате лекарството

Приемайте или давайте Xarelto перорална суспензия при хранене (кърма или адаптирано мляко) или с храна. Всяка доза Xarelto трябва да се поглъща заедно с обичайна порция течност (например 20 ml при деца на възраст 6 месеца до 240 ml при юноши). Тази обичайна порция може да включва обичайното количество напитка, използвана за хранене (напр. кърма, адаптирано мляко за кърмачета, хранителна напитка).

Вашият лекар може да даде пероралната суспензия и чрез стомашна сонда.

Какво количество да се приема или дава

Дозата Xarelto зависи от телесното тегло на пациента. Тя ще бъде изчислена от лекаря като количество (обем) в милилитри (ml) перорална суспензия. То трябва да бъде измерено с помощта на синята спринцовка (или спринцовка 1 ml, или спринцовка 5 ml или 10 ml, вижте Таблица 1), доставена с това лекарство. Вашият лекар ще предпише необходимия обем, включително конкретната спринцовка, която трябва да използвате.

Вашият лекар ще Ви каже какво количество от пероралната суспензия Вие или детето трябва да приемате.

По-долу се намира таблицата, която Вашият лекар ще използва. **Не коригирайте дозата сами.**

Всички материали за приготвяне и приложение на пероралната суспензия са предоставени с лекарството (с изключение на питейна вода). Използвайте само негазирана вода, за да се избегнат мехурчета. **Използвайте само предоставената спринцовка** за приложение на Xarelto, за да се гарантира точно дозиране. Не използвайте никакъв друг метод за приложение на суспензията, например друга спринцовка, лъжица и т.н.

Тъй като дозата Xarelto е базирана на телесното тегло, важно е да се спазват назначените посещения при лекаря, защото може да се налага дозата да се коригира, тъй като телесното тегло се променя, особено при деца под 12 kg. Това ще гарантира, че детето получава правилната доза Xarelto.

Таблица 1: Препоръчителна доза Xarelto при деца

Таблица 1: Препоръчителна доза на телесно тегло				
Телесно тегло [kg]	Единична доза	Дневна честота на прием	Обща дневна доза*	Подходяща синя спринцовка
2,6 до под 3	0,8 ml	3 пъти	2,4 ml	1 ml
3 до под 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 до под 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 до под 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 до под 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 до под 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 до под 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 до под 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 до под 30	5,0 ml	2 пъти	10,0 ml	5 ml или 10 ml
30 до под 50	15,0 ml	1 път	15,0 ml	10 ml
50 или повече	20,0 ml		20,0 ml	
* 1 ml от пероралната суспензия съответства на 1 mg ривароксабан.				

Вашият лекар може да предпише и таблетки, ако Вие или детето можете да поглъщате таблетката и тежите най-малко 30 кг.

Кога да приемате или да давате Xarelto

Приемайте или давайте пероралната суспензия, както е указано, всеки ден, докато лекарят Ви каже да спрете.

Приемайте или давайте пероралната суспензия по едно и също време всеки ден, за да може по-лесно да го запомните. Помислете да настроите аларма, която да Ви напомня.

Моля наблюдавайте детето, за да осигурите прием на цялата доза.

Ако лекарят Ви е казал да приемате или да давате Xarelto:

- един път дневно, правете това през интервал от 24 часа
- два пъти дневно, правете това през интервал от приблизително 12 часа
- три пъти дневно, правете това през интервал от приблизително 8 часа

Вашият лекар ще реши колко дълго Вие или детето трябва да продължите лечението.

Ако Вие или детето изплюете дозата или повърнете

- по-малко от 30 минути след прима на Xarelto, приемете или дайте нова доза.
- повече от 30 минути след приема на Xarelto, **не** приемайте или **не** давайте нова доза. Продължете с приема или дайте следващата доза Xarelto в часа за следващия прием по схемата.

Свържете се с лекаря, ако Вие или детето често изплюват дозата или повръщате след прием на Xarelto.

Ако сте пропуснали да приемете или да дадете Xarelto

- **Ако сте пропуснали да приемете или да дадете Xarelto при прием един път дневно,** вземете или дайте пропуснатата доза Xarelto веднага щом се сетите на същия ден. Ако това не е възможно, пропуснете дозата. В такъв случай вземете или дайте следващата доза Xarelto на следващия ден. Не вземайте или не давайте повече от една доза на ден.
- **Ако приемате или давате Xarelto два пъти дневно:**
 - Пропуснатата сутрешна доза: Вземете или дайте пропуснатата доза възможно най-скоро щом се сетите. Можете да я вземете или да я дадете заедно с вечерната доза.
 - Пропуснатата вечерна доза: Можете да вземете или да дадете пропуснатата доза само същата вечер. Не вземайте или не давайте две дози на следващата сутрин.

- **Ако приемате или давате Xarelto три пъти дневно**, не компенсирате пропуснатата доза. Продължете със следващата доза по схемата (с приложение на 8 часа).

В деня след пропуснатата доза, продължете с приема както е предписано от лекаря – един, два или три пъти дневно.

Ако сте приели или дали повече от необходимата доза Xarelto

Веднага се свържете с Вашия лекар, ако сте приели или дали твърде много Xarelto перорална суспензия. Приемът или даването на твърде голямо количество Xarelto повишава риска от кървене.

Ако сте спрели приема или сте спрели да давате Xarelto

Не спирате Xarelto, без най-напред да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto лекува и предпазва от някои сериозни заболявания.

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 на образуването на кръвни съсиреци, Xarelto 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 или детето 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
- необичайна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия

Вашият лекар може да реши да наблюдава Вас или детето 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, установени при възрастни и деца и юноши:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, кръвене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кръвави храчки
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видяно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или примаяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност
- 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 възможните нежелани реакции, които може да са признаци на кръвене)
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка и 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
- примаяване
- общо неразположение
- ускорен сърдечен ритъм
- сухота в устата
- уртикария

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 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)
- локализиран оток
- събиране на кръв (хематом) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (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 за честотата):

- бъбречна недостатъчност след тежко кървене
- 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 кървене, което води до болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кървене)

Нежелани реакции при деца и юноши

Общо взето нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Xarelto, са подобни по вид с тези, наблюдавани при възрастни, и са били предимно леки до умерени по тежест.

Нежелани реакции, които са били наблюдавани често при деца и юноши:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- повишена температура
- кървене от носа
- повръщане

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- ускорена сърдечна дейност
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на билирубина (жлъчен пигмент)
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити, които представляват клетки, които спомагат за съсирването на кръвта)
- тежко менструално кървене

Нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на един подвид на билирубина (директен билирубин, жлъчен пигмент)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или детето 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 Xarelto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху бутилка след „Годен до:“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След приготвяне срокът на годност на суспензията е 14 дни на стайна температура.

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се замразява. Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

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 спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xarelto

- Активно вещество: ривароксабан. Една стъклена бутилка съдържа или
 - 51,7 mg ривароксабан, към които трябва да се добавят 50 ml вода,
 - или 103,4 mg ривароксабан, към които трябва да се добавят 100 ml вода.След приготвяне всеки ml суспензия съдържа 1 mg ривароксабан.
- Други съставки:
лимонена киселина безводна (E 330), хипромелоза (2910), манитол (E 421), микрокристална целулоза, карбоксиметилцелулоза натрий, натриев бензоат (E 211) (вижте точка 2 „Xarelto съдържа натриев бензоат и натрий“), сукралоза (E 955), ксантанова гума (E 415), ароматизиран кремообразен подсладител (състои се от ароматизиращи вещества, малтодекстрин (царевичен), пропиленгликол (E 1520) и акациева гума (E 414)).

Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Xarelto гранули за перорална суспензия са бели гранули в стъклена бутилка с капачка на винт, защитена от деца.

Видове опаковки

- За деца с тегло **по-малко от 4 kg**:
Сгъваема картонена кутия с една кафява стъклена бутилка, съдържаща 2,625 g гранули (съответстващи на 51,7 mg ривароксабан), две сини спринцовки 1 ml, една спринцовка за вода 60 ml за добавяне на 50 ml вода и един адаптер.
- За деца с тегло **4 kg или повече**:
Сгъваема картонена кутия с една кафява стъклена бутилка, съдържаща 5,25 g гранули (съответстващи на 103,4 mg ривароксабан), две сини спринцовки 5 ml и две сини спринцовки 10 ml, една спринцовка за вода 100 ml за добавяне на 100 ml вода и един адаптер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Обемът на индивидуалната доза, коригирана спрямо теглото, и честотата на прием трябва да бъдат посочени от предписващия лекар. Това трябва да бъде написано върху картонената опаковка, когато се дава на родителите, болногледачите или пациентите.

Моля, следвайте внимателно указанията за употреба в брошурата, която е предоставена във всяка опаковка.

Гледайте обучителното видео, до което можете да имате достъп чрез QR-кода, посочен в сигналната карта на пациента, също предоставена с лекарствения продукт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Portugal

Bayer Portugal Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

Указания за употреба

Xarelto 1 mg/ml

Бутилка с 2,625 g гранули за приготвяне на перорална суспензия

Активно вещество: ривароксабан

Приготвяне и приложение на пероралната суспензия (смес гранули-вода)

Речник и символи

- Гранули: прах (доставен в бутилка), който съдържа активно вещество
- Спринцовка за вода: спринцовка 60 ml, използвана за измерване и добавяне на 50 ml вода към бутилката, съдържаща Xarelto гранули.
- Суспензия: смес гранули-вода (за перорално приложение)
- Синя спринцовка: спринцовка със синьо бутало за изтегляне и перорално приложение на Xarelto.



Внимание: Консултирайте се с Указанията за употреба за съответна информация, свързана с предупреждения и предпазни мерки.



Консултирайте се с Указанията за употреба.



Да се пази от слънчева светлина.



Да се пази от влага.



Производител



Дата на производство



Дата на изтичане на срока на годност



Референтен (каталоген) номер



Партиден номер



Само за перорално приложение



Синя спринцовка – Само за един пациент, за многократна употреба



Спринцовка за вода – само за еднократна употреба и не използвайте повторно



Не използвайте, ако опаковката е повредена



Медицинско изделие



СЕ маркировка за съответствие

Преди да започнете

- Прочетете внимателно всички раздели на Указанията за употреба, преди да използвате Xarelto за първи път и преди приложението на всяка доза.
- Гледайте обучителното видео, до което можете да имате достъп чрез QR-кода, посочен в сигналната карта на пациента, също предоставена с лекарствения продукт.
- Трябва да сте сигурни, че разбирате указанията, преди да започнете. Ако не, обадете се на Вашия лекар.
- Допълнителна информация относно Xarelto може да се намери в листовката

Съдържание на опаковката

Всяка кутия Xarelto съдържа следните компоненти:



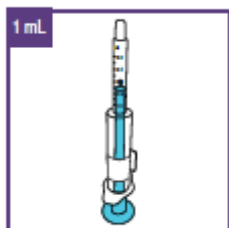
1 бутилка с капачка на винт, защитена от деца, съдържаща Xarelto гранули.



1 опакована спринцовка за вода (само за еднократна употреба)



1 опакован адаптер за бутилката



2 опаковани сини спринцовки от 1 ml



1 Указания за употреба (този документ)



1 листовка
Предоставя важна информация за Xarelto.



1 Сигнална карта на пациента

Важна информация в случай на спешна ситуация.

Да се държи при пациента през цялото време и да се представя на всеки лекар или стоматолог преди лечение



Предупредителна информация:

Не разопаковайте единичните компоненти дотогава, докато в указанията не е указано да го направите.

Не използвайте Xarelto, ако някоя от частите е била отворена ли повредена.

Не използвайте Xarelto след срока на годност, отбелязан върху кутията.

Предупреждения и предпазни мерки

- Използвайте **само** негазирана питейна вода за приготвяне на суспензията, за да се предотврати образуването на мехурчета. Това означава, че можете да използвате или
 - прясна чешмяна вода или
 - негазирана минерална вода
- Много е важно да се добави точното количество вода към гранулите в бутилката, за да е сигурно, че концентрацията на Xarelto е правилна.
 - Използвайте спринцовката за вода за измерването на 50 ml вода, вижте по-долу за повече информация.
 - Измерете много внимателно количеството вода, което трябва да се прибави в бутилката.
- След приготвяне суспензията може да се използва в продължение на 14 дни, ако се съхранява на стайна температура.
Трябва да сте сигурни, че сте записали датата на изтичане на срока на годност на суспензията (датата на приготвяне плюс 14 дни) в специално предназначено поле върху етикета на бутилката.
- **Не** съхранявайте суспензията над 30°C. **Да не се** замразява.
Ако суспензията е съхранявана в хладилника, оставете я да се темперира до стайна температура, преди да изтеглите съответната доза.
- При приготвяне разклащайте суспензията в **продължение на най-малко 60 секунди**.
- Разклащайте суспензията в бутилката в **продължение на най-малко 10 секунди** преди всяко приложение.
- Много е важно да се приложи предписаният обем на дозата Xarelto.
 - Уверете се, че знаете предписаната доза и честотата на приложение. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не знаете предписаната доза и честотата.
 - Внимателно нагласете синята спринцовка според предписания обем.
 - Приложете предписаната доза, като използвате синята спринцовка. Следвайте указанията на лекаря за това колко пъти на ден трябва да прилагате предписаната доза.
 - Проверете за въздушни мехурчета в синята спринцовка, преди да приложите пероралната суспензия.
- Ако детето Ви често не приема цялата необходима доза или изплюва част от нея, обадете се на Вашия лекар, за да разберете какво да правите.
- Между приемите съхранявайте пероралната суспензия на място, недостъпно за деца.
- Запазете Указанията за употреба, така че да можете да направите справка с тях по-късно по време на употребата на Xarelto.

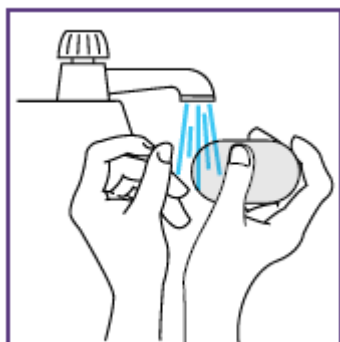
Употреба на Xarelto

- Xarelto суспензия е само за перорално приложение.
- Обемът и честотата на приложение на Xarelto зависят от телесното тегло на Вашето дете, така че те ще се променят с времето, ако Вашето дете ще получава Xarelto по-дълго време.
 - Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилния обем на дозата.
 - **Не променяйте дозата сами.**
 - **Винаги** използвайте обема, предписан от лекаря на Вашето дете, и запишете правилното дозиране и приложение в предназначенията поле от външната страна на кутията.
Ако това не е записано в полето, помолете лекаря на Вашето дете или Вашия фармацевт да попълни съответната информация.
- Спазвайте подробните Указания за употреба, дадени в главите по-долу.
Внимавайте да спазвате указанията, отнасящи се до приложението (вижте листовката).

1. Приготвяне на пероралната суспензия

Стъпка 1.1: Приготвяне – подготовка

Приготвянето на суспензията се прави само веднъж при всяка нова опаковка.
Преди да пригответе суспензията:



а. Старателно измийте рацете си със сапун и ги подсушете след това.



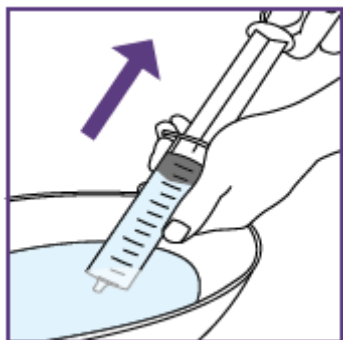
б. Проверете датата на изтичане на срока на годност върху опаковката.
Не използвайте лекарството, ако е с изтекъл срок на годност.

в. Осигурете следните допълнителни принадлежности:

- Съд с най-малко 150 ml вода:
 - Прясна чешмяна вода или негазирана минерална вода
 - Водата трябва да бъде със стайна температура
- Кърпа за попиване на излишната вода

Стъпка 1.2: Зареждане на искания обем вода

Всеки път, когато започвате нова опаковка, използвайте само новите материали, които се съдържат в новата опаковка.



а. Разопакувайте спринцовката за вода.

б. Потопете отвора на спринцовката за вода в съда с вода.

в. Изтеглете по-голям обем от 50 ml.

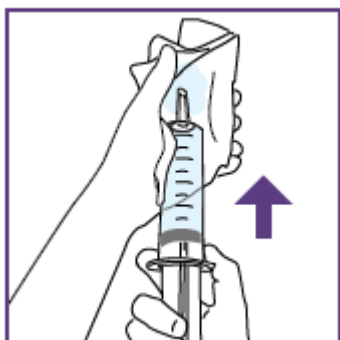
За да направите това, изтеглете буталото към Вас и се уверете, че отворът на спринцовката за вода остава под повърхността на водата през цялото време. Така ще избегнете попадане на въздушни мехурчета в спринцовката.

г. Извадете спринцовката от водата.

д. Обърнете спринцовката за вода така, че отворът да сочи нагоре.

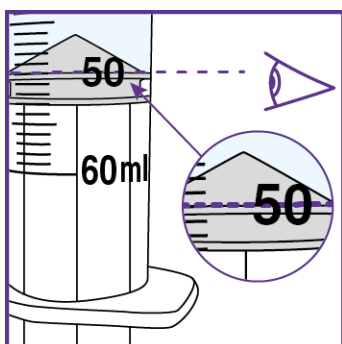
→ Въздушните мехурчета ще се придвижат към най-горната част, когато държите спринцовката насочена нагоре.

Чукнете по спринцовката с пръсти, за да придвижите допълнително всяко въздушно мехурче към най-горната част.



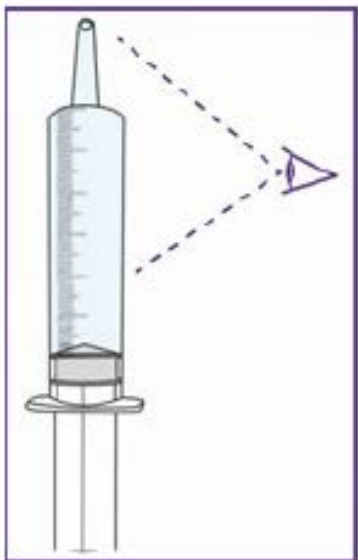
е. Натиснете буталото, докато горният пръстен на буталото достигне маркировката за 50 ml.

→ Когато натискате буталото, може да излезе вода от върха на спринцовката за вода. Тази излишна вода може да се попие с кърпа.



Предупредителна информация:

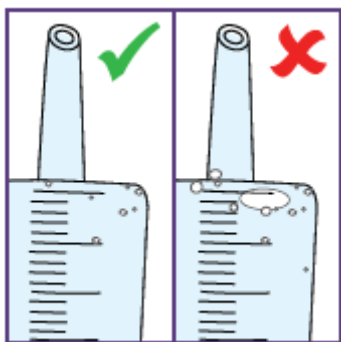
Горният пръстен на черното бутало **трябва да бъде точно изравнен с маркировката 50 ml**, за да може да се постигне правилна концентрация на суспензията.



ж. Продължете да държите спринцовката с отвора насочен нагоре и проверете внимателно водата в спринцовката:

- за правилен обем,
- за въздушни мехурчета.

Наличието на малки въздушни мехурчета не е критично, но наличието на големи въздушни мехурчета е критично. Вижте по-долу за повече обяснения за това какво да правите.



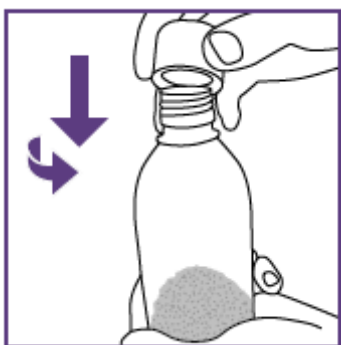
з. Ако спринцовката не е заредена правилно или съдържа твърде много въздух:

- Изпразнете спринцовката за вода
- Повторете стъпки б. до з.

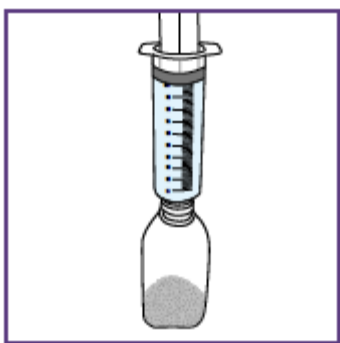
Стъпка 1.3: Добавяне на вода към гранулите

а. Ако гранулите в бутилката изглеждат на бучки:

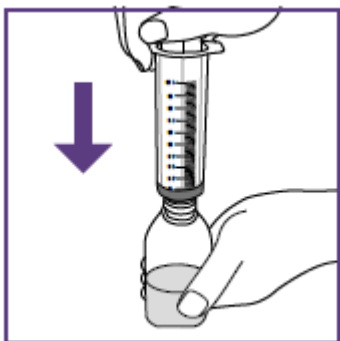
- Внимателно потупайте бутилката в ръката си.
- **Внимавайте**, тъй като бутилката е направена от стъкло.



б. Развийте капачката, защитена от деца (натиснете надолу и завъртете в обратна на часовниковата стрелна посока).



в. Поставете напълнената с вода спринцовка върху горния ръб на гърлото на бутилката



г. Дръжте здраво спринцовката.

д. Бавно натиснете буталото надолу.

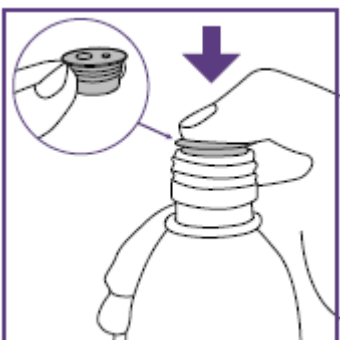
Целият обем вода трябва да се прехвърли в бутилката.

е. Изхвърлете спринцовката за вода в контейнера за домашни отпадъци.

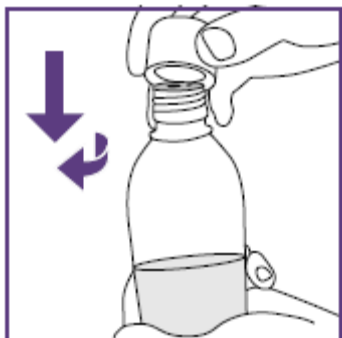
Стъпка 1.4: Поставяне на адаптера и смесване на пероралната суспензия

Адаптерът се използва за зареждане на синята спринцовка със суспензия.

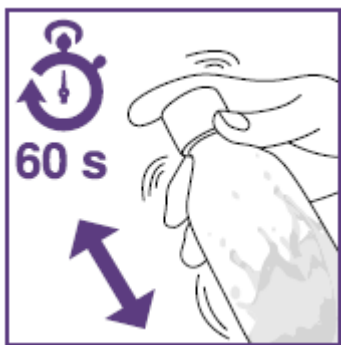
а. Разопакувайте адаптера за бутилката



б. Вкарайте адаптера изцяло в гърлото на бутилката

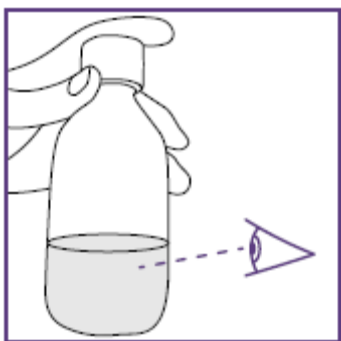


в. Затворете плътно бутилката с капачката на винт.



г. **Внимателно разклатете бутилката в продължение на най-малко 60 секунди.**

→ Това се прави, за да се смеси добре суспензията.



д. Проверете дали суспензията е напълно смесена:

- без бучки
- без утайка.



Предупредителна информация:

За да се гарантира, че дозата е правилна, суспензията **не** трябва да съдържа **никакви** бучки или утайка.

е. **Ако има бучки или утайка, повторете стъпки г. до е.**

→ Когато няма бучки или утайка, суспензията е готова за употреба.

Не добавяйте повече вода в бутилката.

Суспензията има срок на годност 14 дни при стайна температура.



ж. Запишете датата на изтичане на срока на годност на току що приготвената суспензия върху етикета на бутилката.

Дата на приготвяне + 14 дни

Показаната нагледна схема е само пример.

2. Нагласяване на предписаната доза при всяка нова синя спринцовка

За да се предотврати предозиране или прилагане на по-малка доза се изисква дозата на суспензията да е точна.

Преди да вземете първата доза от бутилката, включената в опаковката синя спринцовка трябва да се нагласи в зависимост от дозата, предписана от лекаря на детето. Тази информация може да се намери на специално предназначено място върху кутията. Ако там не е записана никаква информация, проверете това отново с лекаря на Вашето дете или фармацевта.

След като нагласите дозата, същата синя спринцовка може да се използва за всички перорални приложения на дозата, при които се използва бутилката с приготвената суспензия в стъпка 1.

Щом като дозата е фиксирана върху синята спринцовка, тя не може да бъде променяна.

Синята спринцовка има скала (ml).
Скалата на синята спринцовка от 1 ml започва с 0,2 ml.
Градуираната скала е с маркирани деления по 0,1 ml.

Забележка:

Не отстранявайте отлепващия се етикет до момента, указан в Указанията за употреба.

Синята спринцовка има **червен** бутон за нагласяване на обема. Първоначално този бутон е покрит с отлепващ се етикет.

С натискането на червения бутон обемът на спринцовката се нагласява, което може да се направи само веднъж. **Не** натискайте **червения** бутон, докато това не бъде посочено в указанията за употреба.

Щом като **червеният** бутон е натиснат, обемът повече не може да се нагласява.

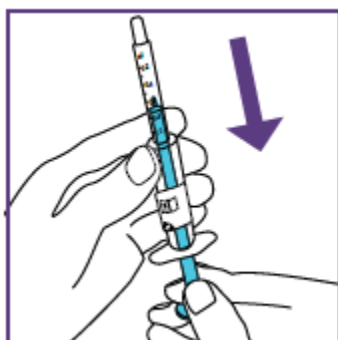


- а. Проверете дозата, попълнена в съответното поле на външната страна на кутията.

б. Ако липсва информация:

Помолете Вашия фармацевт или лекар да я попълни.

- в. Дръжте синята спринцовка с отвора насочен нагоре

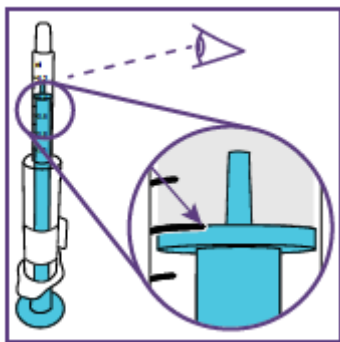


- г. **Бавно** изтеглете буталото, докато горният край достигне маркировката за обема, който трябва да бъде прилаган.
→ Когато придвижвате буталото, може да чуете „щракване“ при всяка стъпка за нагласяване на обема.



Предупредителна информация:

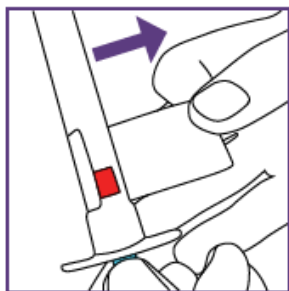
Горният ръб на буталото **трябва да бъде точно изравнен** с правилната маркировка за обема, който трябва да бъде прилаган.



Показаната нагледна схема е само пример. Вашият обем може да е различен.

Внимавайте, не изтегляйте буталото след обема, който трябва да се прилага.

Внимавайте, не натискайте етикета, когато изтегляте буталото.



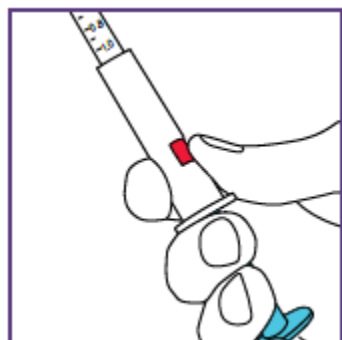
д. Отстранете **напълно** етикета от синята спринцовка.

→ Сега можете да видите **червения** бутон за нагласяване на обема.

е. Отново проверете позицията на буталото. Уверете се, че горният ръб на буталото е точно изравнен с правилната маркировка за обема, който трябва да бъде прилаган.

ж. **Ако положението на синьото бутало не съвпада с искания обем:**

Нагласете го съответно



з. Ако позицията на синьото бутало съвпада с необходимия обем, натиснете **червения** бутон, за да фиксирате нагласения обем.

→ Сега спринцовката е нагласена за исканата доза.

→ Натискането на червения бутон ще възпроизведе още едно щракване.

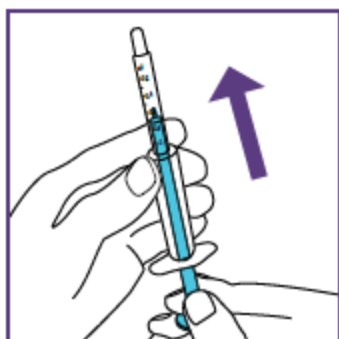
След това щракването няма да се чува.



Предупредителна информация:

Ако забележите, че е избрана неправилна доза (червеният бутон е бил натиснат, когато буталото е било в грешна позиция), използвайте подходящата резервна синя спринцовка.

Повторете стъпки а. до з. с нова синя спринцовка.



и. Натиснете буталото нагоре в синята спринцовка докрай.

й. Сега синята спринцовка може да бъде използвана.

3. Приложение на пероралната суспензия

Следвайте стъпките, описани по-долу, при всяко необходимо приложение.

Стъпка 3.1: Смесване на пероралната суспензия



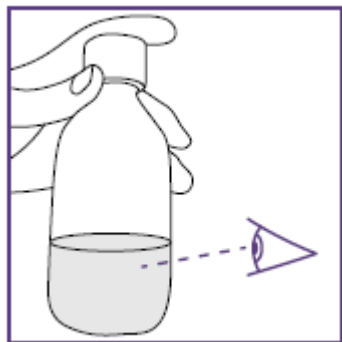
Предупредителна информация:

Оставете суспензията да се темперира до стайна температура, ако е била съхранявана в хладилника.



а. **Внимателно** разклатете бутилката **в продължение на най-малко 10 секунди** преди всяка доза.

→ Това се прави, за да се смеси добре суспензията.



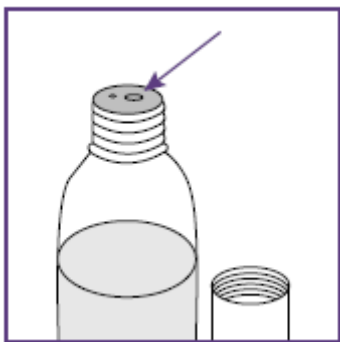
б. Проверете дали суспензията е напълно смесена, т.е.:

- без бучки
- без утайка.

в. **Ако има бучки или утайка:**

Повторете стъпки а. и б.

г. Разклащането може да доведе до образуване на пяна. Оставете бутилката права докато пяната изчезне.



д. Развийте капачката на бутилката, но оставете адаптера в гърлото на бутилката.

Забележка:

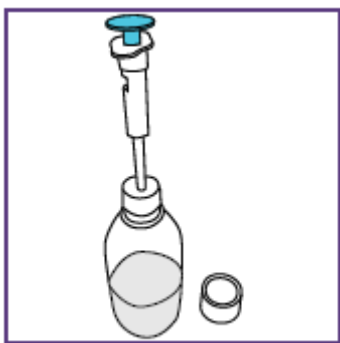
По-големият отвор, който се вижда върху адаптера, се използва за свързване на синята спринцовка.

Не трябва да има течност върху повърхността на адаптера на бутилката.

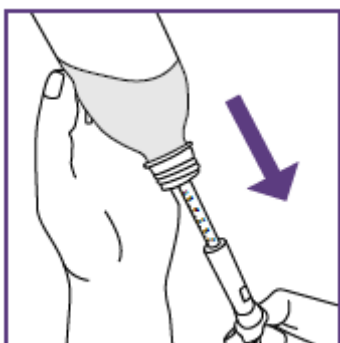
е. **Ако има някаква течност върху адаптера:**

Отстранете течността с чиста кърпа

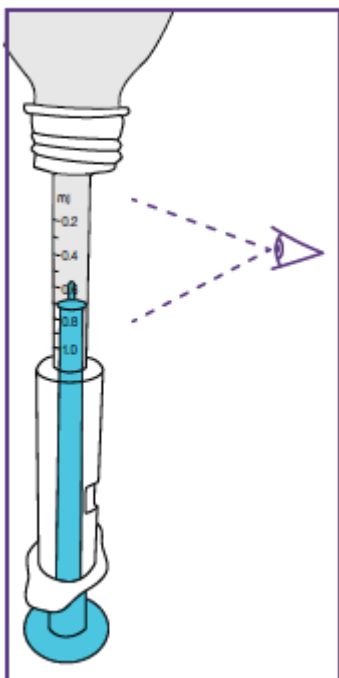
Стъпка 3.2: Изтегляне на необходимата доза



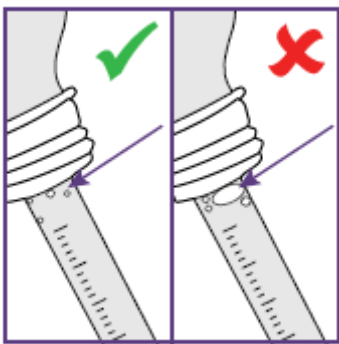
а. Дръжте бутилката в изправено положение. Вкарайте върха на синята спринцовка **докрай** в големия отвор на адаптера



б. Обърнете бутилката обратно (с гърлото надолу).
в. **Бавно** изтеглете синьото бутало, докато спре (т.е. докато достигне до нагласената доза).



г. Внимателно проверете за наличие на въздух в синята спринцовка.
Наличието на малки въздушни мехурчета не е критично.

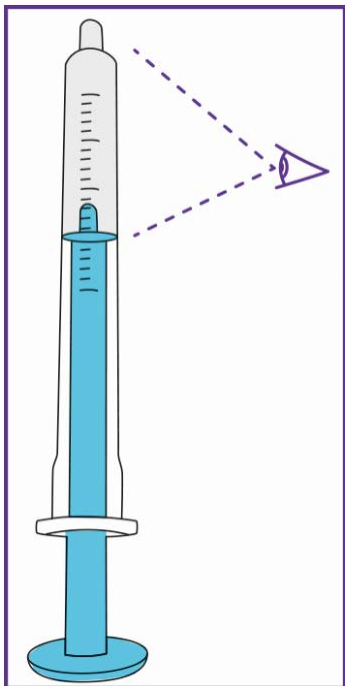


д. Ако има по-големи въздушни мехурчета:

- Върнете суспензията в бутилката, като натиснете обратно буталото навътре в синята спринцовка докрай.
- Повторете стъпки б. до д.

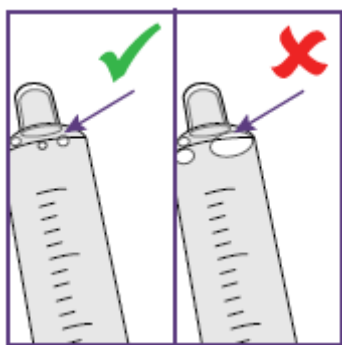
е. Върнете бутилката в изправено положение.

ж. **Внимателно** отстранете синята спринцовка от адаптера



з. Дръжте синята спринцовка изправена и проверете:

- дали върхът на синята спринцовка е пълен
- дали е заредена правилната доза в синята спринцовка
- дали няма наличие на големи въздушни мехурчета.



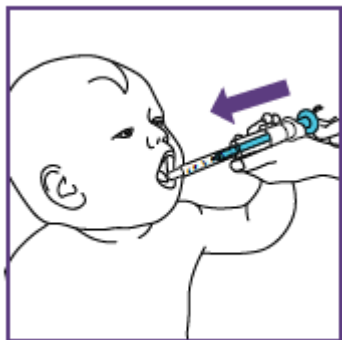
и. Ако има по-големи въздушни мехурчета или въздух във върха:

- Вкарайте върха на синята спринцовка отново докрай в големия отвор на адаптера
- Върнете суспензията в бутилката, като натиснете обратно буталото навътре в синята спринцовка докрай.
- Повторете стъпки б. до з., докато вече не се виждат големи въздушни мехурчета.

й. Затворете бутилката с капачката на винт.

Приложете суспензията веднага, след като заредите синята спринцовка (стъпка 3.3)

Стъпка 3.3: Приложение на предписаната доза



- а. Поставете синята спринцовка в устата на пациента.
- б. Насочете върха на спринцовката към бузата, за да може суспензията да се погълне естествено.
- в. **Бавно** натиснете буталото, докато спре (синята спринцовка е изпразнена докрай).
- г. Уверете се, че пациентът е погълнал цялата доза.



Предупредителна информация:

Пациентът трябва да погълне цялата доза от лекарството.

Ако дозата нееднократно не е погълната напълно или пациентът повръща, посъветвайте се с Вашия лекар за допълнителни указания.



- д. Накарайте пациента да изпие една обичайна порция течност.
 - При кърмачета до 6 месеца, това, например, може да са 20 ml.
 - Това може и да е кърмене.

4. Почистване и съхранение

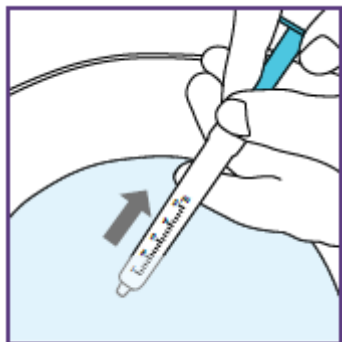
Синята спринцовка трябва да се почиства след всяко приложение.

Следвайте стъпките, изброени по-долу, за почистване на спринцовката. Необходими са общо **три** цикъла на почистване, за да се гарантира правилно почистване.

Преди да започнете, ще Ви бъде необходимо следното за стъпка 4.1:

- Вземете два съда (като чаша или купа)
 - един съд пълен с питейна вода,
 - другият съд - празен

Стъпка 4.1: Почистване



- а. Потопете върха на синята спринцовка в съда с вода.
б. Изтеглете вода, докато буталото спре.



- в. Изпразнете синята спринцовка в приготвения празен съд

- г. Повторете стъпки а. до в. **още два пъти.**
д. След почистване, натиснете буталото докрай.
е. Подсушете външната повърхност на спринцовката с чиста кърпа

	Предупредителна информация:
▪ Не почиствайте синята спринцовка в съдомиялна машина. ▪ Никога не поставяйте спринцовката във вряща вода.	

Стъпка 4.2: Съхранение

Съхранявайте синята спринцовка на чисто и сухо място до следващата употреба, например в кутията, в която сте получили Xarelto.
Да се пази от слънчева светлина.

	Предупредителна информация:
Синята спринцовка може да се използва в продължение на 14 дни.	

Съхранявайте суспензията под 30°C.

	Предупредителна информация:
Не замразявайте суспензията.	

Приготвената суспензия е стабилна при стайна температура в продължение на 14 дни (датата на приготвяне плюс 14 дни).

Съхранявайте Xarelto на място, недостъпно за деца.

Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

5. Изхвърляне

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него, спринцовки и адаптер трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Повреда/Неизправност

Всякакви сериозни инциденти, възникнали във връзка с продукта, трябва да бъдат докладвани на производителя и на съответния орган във Вашата страна.

Указания за употреба

Указания за употреба

Xarelto 1 mg/ml

Бутилка с 5,25 g гранули за приготвяне на перорална суспензия

Активно вещество: ривароксабан

Приготвяне и приложение на пероралната суспензия(смес гранули-вода)

Речник и символи

- Гранули: прах (доставен в бутилка), който съдържа активно вещество Спринцовка за вода: спринцовка 100 ml, използвана за измерване и добавяне на 100 ml вода към бутилката, съдържаща Xarelto гранули.
- Суспензия: смес гранули-вода (за перорално приложение)
- Синя спринцовка: спринцовка със синьо бутало за изтегляне и перорално приложение на Xarelto.



Внимание: Консултирайте се с Указанията за употреба за съответна информация, свързана с предупреждения и предпазни мерки.



Консултирайте се с Указанията за употреба.



Да се пази от слънчева светлина



Да се пази от влага



Производител



Дата на производство



Дата на изтичане на срока на годност



Референтен (каталоген) номер



Партиден номер



Само за перорално приложение



Синя спринцовка – Само за един пациент, за многократна употреба



Спринцовка за вода – само за еднократна употреба и не използвайте повторно



Не използвайте, ако опаковката е повредена



Медицинско изделие



СЕ маркировка за съответствие

Преди да започнете

- Прочетете внимателно всички раздели на Указанията за употреба, преди да използвате Xarelto за първи път и преди приложението на всяка доза.
- Гледайте обучителното видео, до което можете да имате достъп чрез QR-кода, посочен в сигналната карта на пациента, също предоставена с лекарствения продукт.
- Трябва да сте сигурни, че разбирате указанията, преди да започнете. Ако не, обадете се на Вашия лекар.
- Допълнителна информация относно Xarelto може да се намери в листовката

Съдържание на опаковката

Всяка кутия Xarelto съдържа следните компоненти:



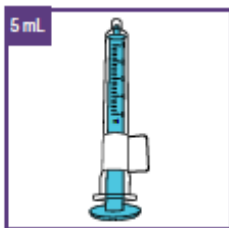
1 бутилка с капачка на винт, защитена от деца, съдържаща Xarelto гранули.



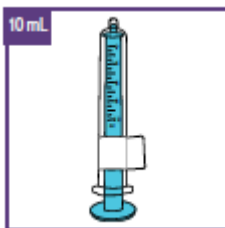
1 опакована спринцовка за вода (само за еднократна употреба)



1 опакован адаптер за бутилката



2 опаковани сини спринцовки 5 ml



2 опаковани сини спринцовки 10 ml



1 Указания за употреба (този документ)



1 листовка
Предоставя важна информация за Xarelto.



1 Сигнална карта на пациента

Важна информация в случай на спешна ситуация.

Да се държи при пациента през цялото време и да се представя на всеки лекар или стоматолог преди лечение



Предупредителна информация:

Не разопаковайте единичните компоненти дотогава, докато в указанията не е указано да го направите.

Не използвайте Xarelto, ако някоя от частите е била отворена ли повредена.

Не използвайте Xarelto след срока на годност, отбелязан върху кутията.

Предупреждения и предпазни мерки

- Използвайте **само** негазирана питейна вода за приготвяне на суспензията, за да се предотврати образуването на мехурчета. Това означава, че можете да използвате или
 - прясна чешмяна вода или
 - негазирана минерална вода
- Много е важно да се добави точното количество вода към гранулите в бутилката, за да е сигурно, че концентрацията на Xarelto е правилна.
 - Използвайте спринцовката за вода за измерването на 100 ml вода, вижте по-долу за повече информация.
 - Измерете много внимателно количеството вода, което трябва да се прибави в бутилката.
- След приготвяне суспензията може да се използва в продължение на 14 дни, ако се съхранява на стайна температура.
Трябва да сте сигурни, че сте записали датата на изтичане на срока на годност на суспензията (датата на приготвяне плюс 14 дни) в специално предназначено поле върху етикета на бутилката.
- **Не** съхранявайте суспензията над 30°C. **Да не се** замразява.
Ако суспензията е съхранявана в хладилника, оставете я да се temperира до стайна температура, преди да изтеглите съответната доза.
- При приготвяне разклащайте суспензията в **продължение на най-малко 60 секунди**.
- Разклащайте суспензията в бутилката в **продължение на най-малко 10 секунди** преди всяко приложение.
- Много е важно да се приложи предписаният обем на дозата Xarelto.
 - Уверете се, че знаете предписаната доза и честотата на приложение. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не знаете предписаната доза и честотата.
 - Внимателно нагласете синята спринцовка според предписания обем.
 - Приложете предписаната доза, като използвате синята спринцовка. Следвайте указанията на лекаря за това колко пъти на ден трябва да прилагате предписаната доза.
 - Проверете за въздушни мехурчета в синята спринцовка, преди да приложите пероралната суспензия.
- Ако детето Ви често не приема цялата необходима доза или изплюва част от нея, обадете се на Вашия лекар, за да разберете какво да правите.
- Между приемите, съхранявайте пероралната суспензия на място, недостъпно за деца.
- Запазете Указанията за употреба, така че да можете да направите справка с тях по-късно по време на употребата на Xarelto.

Употреба на Xarelto

- Xarelto суспензия е само за перорално приложение.
- Обемът и честотата на приложение на Xarelto зависят от телесното тегло на Вашето дете, така че те ще се променят с времето, ако Вашето дете ще получава Xarelto по-дълго време.
 - Лекарят на Вашето дете ще Ви каже правилният обем на дозата и честота на приложение.
 - **Не променяйте дозата сами.**
 - **Винаги** използвайте обема, предписан от лекаря на Вашето дете, и запишете правилното дозиране и приложение в в предназначенията поле от външната страна на кутията.
Ако това не е записано в полето, помолете лекаря на Вашето дете или Вашия фармацевт да попълни съответната информация.
- Спазвайте подробните Указания за употреба, дадени в главите по-долу.
Внимавайте да спазвате указанията, отнасящи се до приложението (вижте листовката).

1. Приготвяне на пероралната суспензия

Стъпка 1.1: Приготвяне – подготовка

Приготвянето на суспензията се прави само веднъж при всяка нова опаковка.

Преди да пригответе суспензията:



а. Старателно измийте рацете си със сапун и ги подсушете след това.



б. Проверете датата на изтичане на срока на годност върху опаковката.

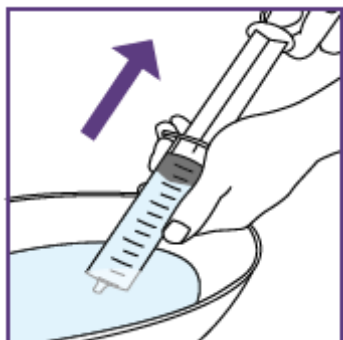
Не използвайте лекарството, ако е с изтекъл срок на годност.

в. Осигурете следните допълнителни принадлежности:

- Съд с най-малко 150 ml вода:
 - Прясна чешмяна вода или негазирана минерална вода
 - Водата трябва да бъде със стайна температура
- Кърпа за попиване на излишната вода

Стъпка 1.2: Зареждане на искания обем вода

Всеки път, когато започвате нова опаковка, използвайте само новите материали, които се съдържат в новата опаковка.



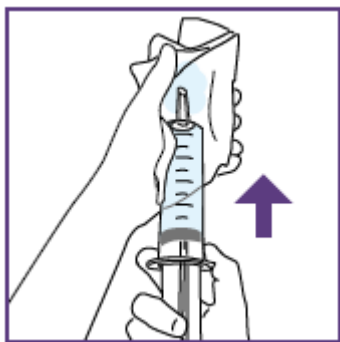
- а. Разопакувайте спринцовката за вода
- б. Потопете отвора на спринцовката за вода в съда с вода.
- в. Изтеглете по-голям обем от 100 ml.

За да направите това, изтеглете буталото към Вас и се уверете, че отворът на спринцовката за вода остава под повърхността на водата през цялото време. Така ще избегнете попадане на въздушни мехурчета в спринцовката.

- г. Извадете спринцовката от водата.

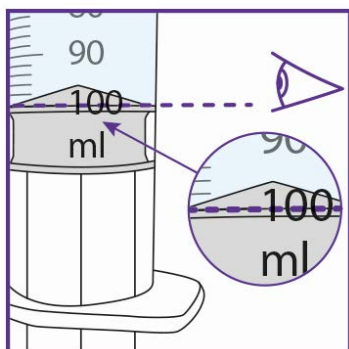
- д. Обърнете спринцовката за вода така, че отворът да сочи нагоре.

- Въздушните мехурчета ще се придвижат към най-горната част, когато държите спринцовката насочена нагоре.
- Чукнете по спринцовката с пръсти, за да придвижите допълнително всяко въздушно мехурче към най-горната част.



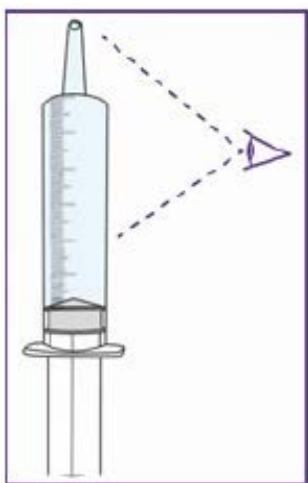
- е. Натиснете буталото, докато горният пръстен на буталото достигне маркировката за 100 ml.

- Когато натискате буталото, може да излезе вода от върха на спринцовката за вода. Тази излишна вода може да се попие с кърпа.



Предупредителна информация:

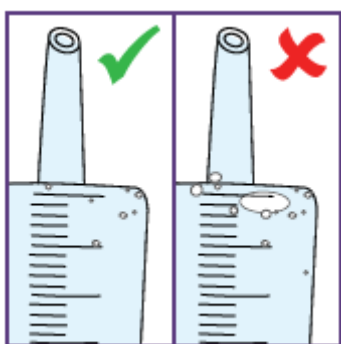
Горният пръстен на черното бутало **трябва да бъде точно изравнен с маркировката 100 ml**, за да може да се постигне правилна концентрация на суспензията.



ж. Продължете да държите спринцовката с отвора насочен нагоре и проверете внимателно водата в спринцовката:

- за правилен обем,
- за въздушни мехурчета.

Наличието на малки въздушни мехурчета не е критично, но наличието на големи въздушни мехурчета е критично. Вижте по-долу за повече обяснения за това какво да правите.



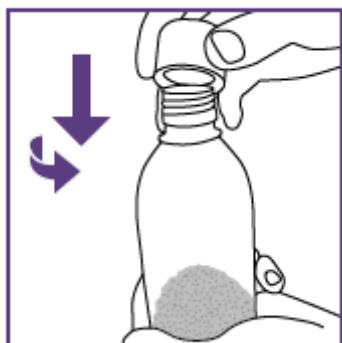
з. Ако спринцовката не е заредена правилно или съдържа твърде много въздух:

- Изпразнете спринцовката за вода
- Повторете стъпки б. до з.

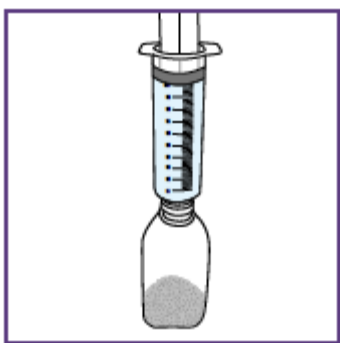
Стъпка 1.3: Добавяне на вода към гранулите

а. Ако гранулите в бутилката изглеждат на бучки:

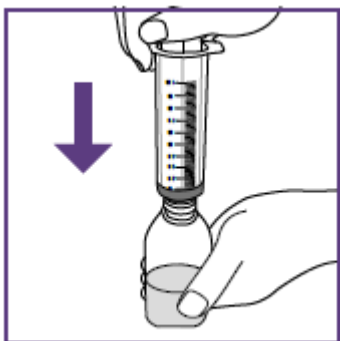
- Внимателно потупайте бутилката в ръката си.
- **Внимавайте**, тъй като бутилката е направена от стъкло.



б. Развийте капчката, защитена от деца (натиснете надолу и завъртете в обратна на часовниковата стрелна посока).



в. Поставете напълнената с вода спринцовка върху горния ръб на гърлото на бутилката



г. Дръжте здраво спринцовката.

д. Бавно натиснете буталото надолу.

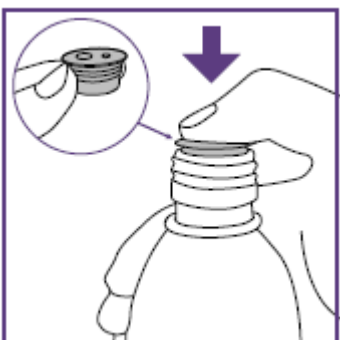
Целият обем вода трябва да се прехвърли в бутилката.

е. Изхвърлете спринцовката за вода в контейнера за домашни отпадъци.

Стъпка 1.4: Поставяне на адаптера и смесване на пероралната суспензия

Адаптерът се използва за зареждане на синята спринцовка със суспензия.

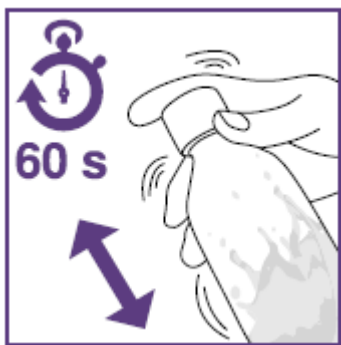
а. Разопакувайте адаптера за бутилката



б. Вкарайте адаптера изцяло в гърлото на бутилката

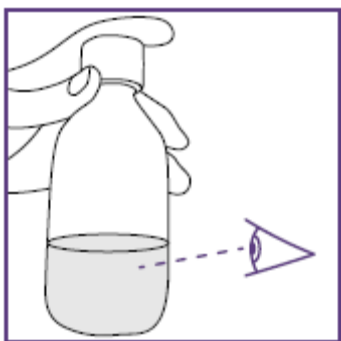


в. Затворете плътно бутилката с капачката на винт.



г. **Внимателно разклатете бутилката в продължение на най-малко 60 секунди.**

→ Това се прави, за да се смеси добре суспензията.



д. Проверете дали суспензията е напълно смесена:

- без бучки
- без утайка.



Предупредителна информация:

За да се гарантира, че дозата е правилна, суспензията **не** трябва да съдържа **никакви** бучки или утайка.

е. **Ако има бучки или утайка, повторете стъпки г. до е**

→ Когато няма бучки или утайка, суспензията е готова за употреба.

Не добавяйте повече вода в бутилката.

Суспензията има срок на годност 14 дни при стайна температура.



ж. Запишете датата на изтичане на срока на годност на току що приготвената суспензия върху етикета на бутилката

Дата на приготвяне + 14 дни

Показаната нагледна схема е само пример.

2. Нагласяване на предписаната доза при всяка нова синя спринцовка

За да се предотврати предозиране или прилагане на по-малка доза се изисква дозата на суспензията да е точна.

Преди да вземете първата доза от бутилката, включената в опаковката синя спринцовка трябва да се нагласи в зависимост от дозата, предписана от лекаря на детето. Тази информация може да се намери на специално предназначено място върху кутията. Ако там не е записана никаква информация, проверете това отново с лекаря на Вашето дете или фармацевта.

След като нагласите дозата, същата синя спринцовка може да се използва за всички перорални приложения на дозата, при които се използва бутилката с приготвената суспензия в стъпка 1.

Щом като дозата е фиксирана върху синята спринцовка, тя не може да бъде променяна.

Стъпка 2.1: Избор на подходяща синя спринцовка

В тази опаковка са включени спринцовки за дозиране с различен обем:

сини спринцовки 5ml за дози от 1 ml до 5 ml

сини спринцовки 10 ml за дози от 5 ml до 10 ml

- а. Изберете подходящата синята спринцовка на базата на дозата, предписана от лекаря на Вашето дете. Другите сини спринцовки не са необходими.
- б. Разопакувайте синята спринцовка.

Забележка:

Не отстранявайте отлепващия се етикет до момента, указан в Указанията за употреба.

Синята спринцовка има **червен** бутон за нагласяване на обема. Първоначално този бутон е покрит с отлепващ се етикет.

С натискането на червения бутон обемът на спринцовката се нагласява, което може да се направи само веднъж. **Не** натискайте **червения** бутон докато това не бъде посочено в указанията за употреба.

Щом като **червеният** бутон е натиснат, обемът повече не може да се нагласява.

Стъпка 2.2: Нагласяване на исканата доза на нова синя спринцовка

Синята спринцовка има скала (ml).

Скалата на синята спринцовка 5 ml започва с 1 ml. Градуираната скала е с маркирани деления по 0,2 ml.

Скалата на синята спринцовка 10 ml започва с 2 ml. Градуираната скала е с маркирани деления по 0,5 ml.



- а. Проверете дозата, попълнена в съответното поле на външната страна на кутията.

Забележка:

Използвайте синята спринцовка 10 ml за предписана доза по-голяма от 10 ml, както следва:

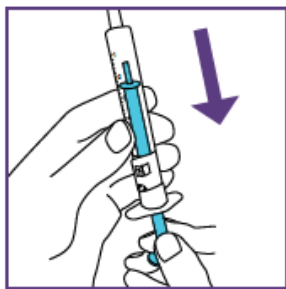
Доза 15 ml: 2 x 7,5 ml синя спринцовка

Доза 20 ml: 2 x 10 ml синя спринцовка

- б. **Ако липсва информация:**

Помолете Вашия фармацевт или лекар да я попълни.

- в. Дръжте синята спринцовка с отвора насочен нагоре

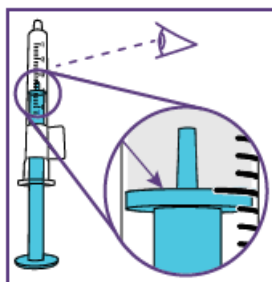


- г. **Бавно** изтеглете буталото, докато горният край достигне маркировката за обема, който трябва да бъде прилаган.
→ Когато придвижвате буталото, може да чуете „щракване“ при всяка стъпка за нагласяване на обема.



Предупредителна информация:

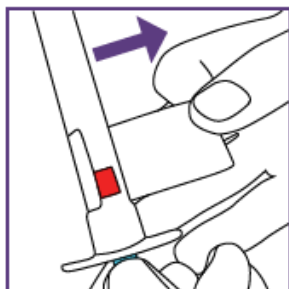
Горният ръб на буталото **трябва да бъде точно изравнен** с правилната маркировка за обема, който трябва да бъде прилаган.



Показаната нагледна схема е само пример. Вашият обем може да е различен.

Внимавайте, не изтегляйте буталото след обема, който трябва да се прилага.

Внимавайте, не натискайте етикета, когато изтегляте буталото.



- д. Отстранете напълно етикета от синята спринцовка.

→ Сега можете да видите **червения** бутон за нагласяване на обема.

- е. Отново проверете позицията на буталото. Уверете се, че горният ръб на буталото е точно изравнен с правилната маркировка за обема, който трябва да бъде прилаган.

- ж. **Ако положението на синьото бутало не съвпада с искания обем:**

Нагласете го съответно



- з. Ако позицията на синьото бутало съвпада с необходимия обем, натиснете **червения** бутон, за да фиксирате нагласения обем.

→ Сега спринцовката е нагласена за исканата доза.

→ Натискането на червения бутон ще възпроизведе още едно щракване.

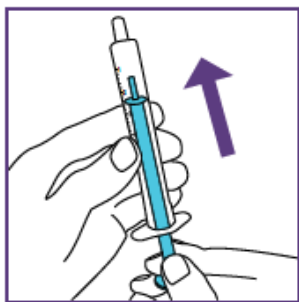
След това щракването няма да се чува.



Предупредителна информация:

Ако забележите, че е избрана неправилна доза (червеният бутон е бил натиснат, когато буталото е било в грешна позиция), използвайте подходящата резервна синя спринцовка.

Повторете стъпки а. до з. с нова синя спринцовка.



- и. Натиснете буталото нагоре в синята спринцовка докрай.
- й. Сега синята спринцовка може да бъде използвана.

3. Приложение на пероралната суспензия

Следвайте стъпките, описани по-долу, при всяко необходимо приложение.

Стъпка 3.1: Смесване на пероралната суспензия

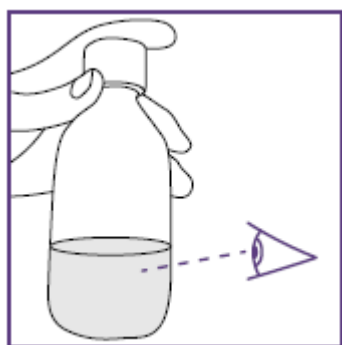


Предупредителна информация:

Оставете суспензията да се temperира до стайна температура, ако е била съхранявана в хладилника.



- а. Внимателно разклатете бутилката **в продължение на най-малко 10 секунди** преди всяка доза.
→ Това се прави, за да се смеси добре суспензията.



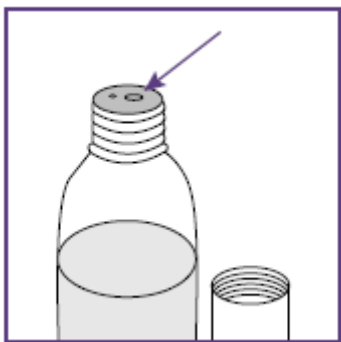
- б. Проверете дали суспензията е напълно смесена, т.е.:

- без бучки
- без утайка

- в. **Ако има бучки или утайка:**

Повторете стъпки а. и б.

- г. Разклащането може да доведе до образуване на пяна. Оставете бутилката права докато пяната изчезне.



д. Развийте капачката на бутилката, но оставете адаптера в гърлото на бутилката.

Забележка:

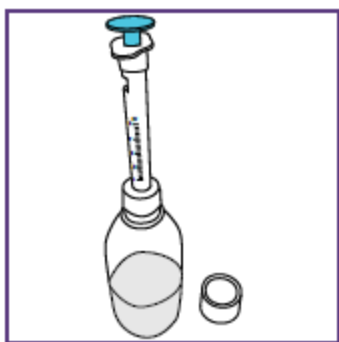
По-големият отвор, който се вижда върху адаптера, се използва за свързване на синята спринцовка

Не трябва да има течност върху повърхността на адаптера на бутилката.

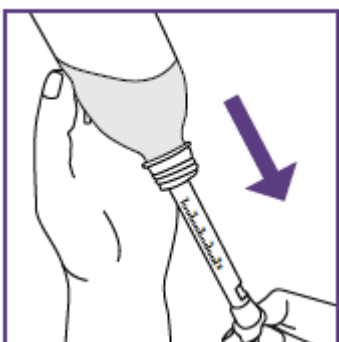
е. **Ако има някаква течност върху адаптера:**

Отстранете течността с чиста кърпа

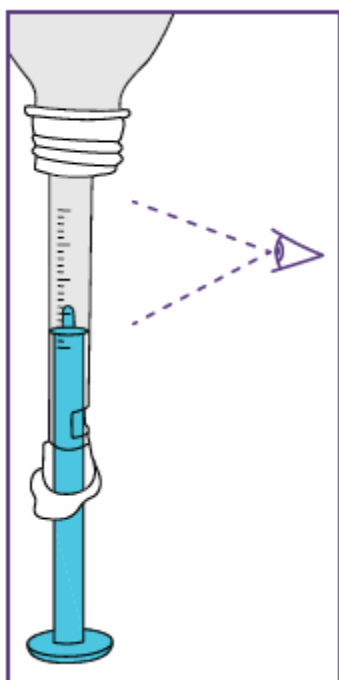
Стъпка 3.2: Изтегляне на необходимата доза



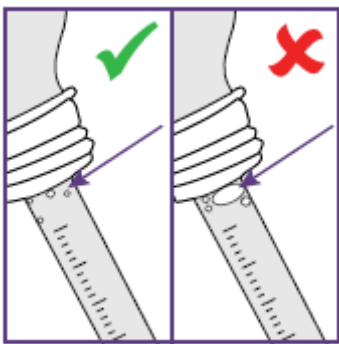
а. Дръжте бутилката в изправено положение. Вкарайте върха на синята спринцовка **докрай** в големия отвор на адаптера



б. Обърнете бутилката обратно (с гърлото надолу).
в. **Бавно** изтеглете синьото бутало, докато спре (т.е. докато достигне до нагласената доза).



г. Внимателно проверете за наличие на въздух в синята спринцовка.
Наличието на малки въздушни мехурчета не е критично.

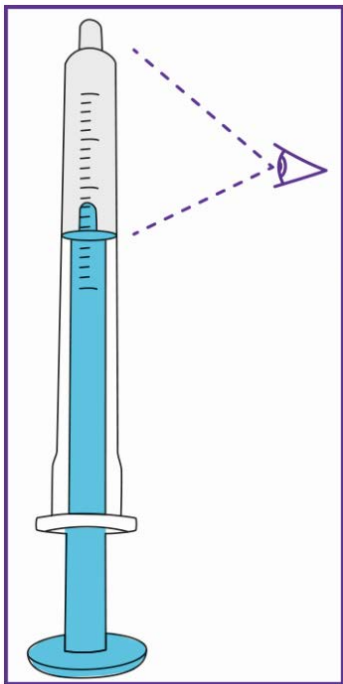


д. Ако има по-големи въздушни мехурчета:

- Върнете суспензията в бутилката, като натиснете обратно буталото навътре в синята спринцовка докрай
- Повторете стъпки б. до д.

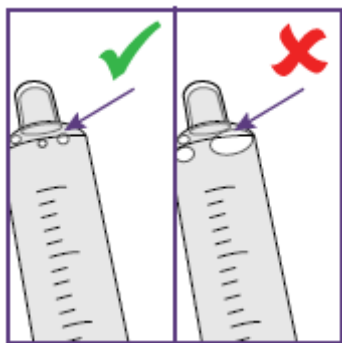
е. Върнете бутилката в изправено положение.

ж. **Внимателно** отстранете синята спринцовка от адаптера



з. Дръжте синята спринцовка изправена и проверете:

- дали върхът на синята спринцовката е пълен
- дали е заредена правилната доза в синята спринцовка
- дали няма наличие на големи въздушни мехурчета.



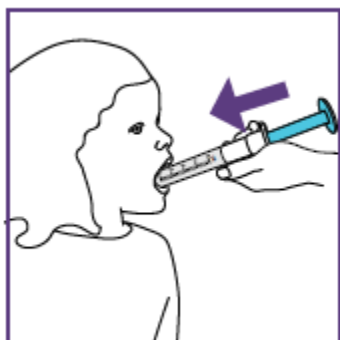
и. Ако има по-големи въздушни мехурчета или въздух във върха:

- Вкарайте върха на синята спринцовка отново докрай в големия отвор на адаптера
- Върнете суспензията в бутилката, като натиснете обратно буталото навътре в синята спринцовка докрай.
- Повторете стъпки б. до з., докато вече не се виждат големи въздушни мехурчета.

й. Затворете бутилката с капачката на винт.

Приложете суспензията веднага, след като заредите синята спринцовка (стъпка 3.3)

Стъпка 3.3: Приложение на предписаната доза



- а. Поставете синята спринцовка в устата на пациента.
- б. Насочете върха на спринцовката към бузата, за да може суспензията да се погълне естествено.
- в. **Бавно** натиснете буталото, докато спре (синята спринцовка е изпразнена докрай).
- г. Уверете се, че пациентът е погълнал цялата доза.



Предупредителна информация:

Пациентът трябва да погълне цялата доза от лекарството.

Ако дозата нееднократно не е погълната напълно или пациентът повръща, посъветвайте се с Вашия лекар за допълнителни указания.



- д. Накарайте пациента да изпие една обичайна порция течност.

- При кърмачета до 6 месеца, това, например, може да са 20 ml.
- Това може и да е кърмене.
- При юноши това може да е обем до 240 ml.

4. Почистване и съхранение

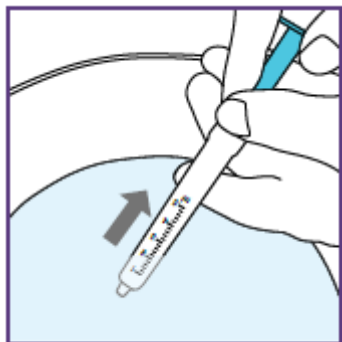
Синята спринцовка трябва да се почиства след всяко приложение.

Следвайте стъпките, изброени по-долу, за почистване на спринцовката. Необходими са общо **три** цикъла на почистване, за да се гарантира правилно почистване.

Преди да започнете, ще Ви бъде необходимо следното за стъпка 4.1:

- Вземете два съда (като чаша или купа)
 - един съд пълен с питейна вода,
 - другият съд - празен

Стъпка 4.1: Почистване



- а. Потопете върха на синята спринцовка в съда с вода.
- б. Изтеглете вода, докато буталото спре.



- в. Изпразнете синята спринцовка в приготвения празен съд

- г. Повторете стъпки а. до в. **още два пъти.**
- д. След почистване, натиснете буталото докрай.
- е. Подсушете външната повърхност на синята спринцовка с чиста кърпа



Предупредителна информация:

- Не почиствайте синята спринцовка в съдомиялна машина.
- Никога не поставяйте спринцовката във вряща вода.

Стъпка 4.2: Съхранение

Съхранявайте синята спринцовка на чисто и сухо място до следващата употреба, например в кутията, в която сте получили Xarelto.

Да се пази от слънчева светлина.



Предупредителна информация:

Синята спринцовка **може да се използва в продължение на 14 дни.**

Съхранявайте суспензията под 30°C.



Предупредителна информация:

Не замразявайте суспензията.

Приготвената суспензия е стабилна при стайна температура в продължение на 14 дни (датата на приготвяне плюс 14 дни).

Съхранявайте Xarelto на място, недостъпно за деца.

Приготвената суспензия да се съхранява в изправено положение.

5. Изхвърляне

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него, спринцовки и адаптер трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Повреда/Неизправност

Всякакви сериозни инциденти, възникнали във връзка с продукта, трябва да бъдат докладвани на производителя и на съответния орган във Вашата страна.