

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 73,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης, βλέπε ενότητα 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg δύο φορές την ημέρα.

ACS

Οι ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν μία ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ ή μία ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ, επιπλέον είτε σε μία ημερήσια δόση των 75 mg κλοπιδογρέλης είτε σε μία κανονική ημερήσια δόση τικλοπιδίνης.

Η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά σε κάθε ασθενή, με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Η επέκταση της θεραπείας πέραν των 12 μηνών θα πρέπει να γίνεται σε μεμονωμένο ασθενή, καθώς η εμπειρία μέχρι 24 μήνες είναι περιορισμένη (βλέπε ενότητα 5.1).

Η θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ACS (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τη στιγμή κατά την οποία η παρεντερική θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή θα διακοπεί κανονικά.

• CAD/PAD

Οι ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα πρέπει επίσης να λαμβάνουν μία ημερήσια δόση 75-100 mg ΑΣΟ.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προσδιορίζεται για κάθε μεμονωμένο ασθενή βάσει τακτικών αξιολογήσεων και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας.

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση της ριβαροξαβάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του επεισοδίου ή της διαδικασίας και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαβάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με πρόσφατο ACS (βλέπε ενότητα 4.1). Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με CAD/PAD (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.1).

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση όπως συνιστάται κατά την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Η δόση δεν θα πρέπει να διπλασιαστεί για να αντισταθμίσει τη χαμένη δόση.

Μετάβαση από Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (ABK) σε Rivaroxaban/RAFARM

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από ABK σε Rivaroxaban/RAFARM, οι τιμές της Διεθνούς Κανονικοποιημένης Αναλογίας (INR) θα μπορούσαν να είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Rivaroxaban/RAFARM. Η INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivaroxaban/RAFARM και κατά συνέπεια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται (βλέπε ενότητα 4.5).

Μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (ABK)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε ABK. Πρέπει να εξασφαλίζεται συνεχής επαρκής αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να συμβάλει σε αυξημένη INR.

Σε ασθενείς που μεταβαίνουν από το Rivaroxaban/RAFARM σε ABK, ο ABK θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μέχρι η INR να είναι $\geq 2,0$. Για τις δύο πρώτες ημέρες της περιόδου μετάβασης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δοσολογία του ABK ακολουθούμενη από τη δοσολογία ABK, όπως καθοδηγείται από τη δοκιμή INR. Ενώ οι ασθενείς είναι σε αμφότερα τα Rivaroxaban/RAFARM και ABK, η INR δεν θα πρέπει να εξετάζεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Rivaroxaban/RAFARM. Μόλις διακοπεί το Rivaroxaban/RAFARM, η δοκιμή INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλέπε ενότητες 4.5 και 5.2).

Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Rivaroxaban/RAFARM

Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Rivaroxaban/RAFARM 0 έως 2 ώρες πριν από την ώρα που θα οφείλεται η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης) ή τη στιγμή διακοπής ενός συνεχούς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Μετάβαση από το Rivaroxaban/RAFARM σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Δώστε την πρώτη δόση παρεντερικού αντιπηκτικού τη στιγμή που θα λαμβανόταν η επόμενη δόση Rivaroxaban/RAFARM.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/λεπτό) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαβάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Επομένως, το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης

50-80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml / min) (βλέπε ενότητα 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πάσχουν από κίρρωση με Child Pugh B και C (βλέπε ενότητες 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.2).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (βλέπε ενότητες 4.4).

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε ενότητα 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε ενότητες 4.5 και 5.2).

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να συνθλίβεται και να αναμιγνύεται με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγείται από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο Rivaroxaban/RAFARM μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων μετά από επιβεβαίωση της σωστής γαστρικής τοποθέτησης του σωλήνα. Το θρυμματισμένο δισκίο θα πρέπει να χορηγείται σε μικρή ποσότητα νερού μέσω ενός γαστρικού σωλήνα, μετά το οποίο θα πρέπει να εκπλυθεί με νερό (βλέπε ενότητα 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρηθεί ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρόν ή πρόσφατο γαστρεντερικό έλκος, παρουσία κακοήθων νεοπλασιών υψηλού κινδύνου αιμορραγίας, πρόσφατου τραυματισμού εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμολογικής, πρόσφατης ενδοκράνιας αιμορραγίας, γνωστών ή εικαζόμενων οισοφαγικών κισσών, αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών, αγγειακών ανευρυσμάτων ή σοβαρών ενδοσπονδυλικών ή ενδοεγκεφαλικών αγγειακών ανωμαλιών.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κλπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, κλπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξελική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη, κλπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλέπε ενότητα 4.2) ή όταν χορηγείται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλέπε ενότητα 4.5).

Η ταυτόχρονη θεραπεία του ACS με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με προγενέστερο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) (βλέπε ενότητα 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία της CAD/PAD με ΑΣΟ σε ασθενείς με προγενέστερο αιμορραγικό ή κenoχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιοδήποτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μέσα σε ένα μήνα (βλέπε ενότητα 4.4).

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση με Child Pugh B και C (βλέπε ενότητα 5.2).

Εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλέπε ενότητα 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με ACS, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαβάνης έχει διερευνηθεί σε συνδυασμό με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες μόνο με ΑΣΟ ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη. Θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων με CAD/PAD, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαβάνης 2,5 mg έχουν διερευνηθεί μόνο σε συνδυασμό με ΑΣΟ.

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

Αιμορραγικός κίνδυνος

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivaroxaban/RAFARM θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί σοβαρή αιμορραγία (βλέπε ενότητα 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. επίσταξη, ουλίτιδα, γαστρεντερική, ουρογεννητική, συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής ή αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαβάνη πάνω από μονοθεραπεία ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Επομένως, εκτός από την επαρκή κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να έχουν αξία για την ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανούς αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Αρκετές υποομάδες ασθενών, όπως περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να εξισορροπηθεί με το όφελος από την άποψη της πρόληψης των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε ενότητα 4.8). Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση σημείου αιμορραγίας.

Παρόλο που η θεραπεία με ριβαροξαβάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, τα επίπεδα ριβαροξαβάνης που μετρήθηκαν με μία βαθμονομημένη ποσοτική ανάλυση έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμα σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης ριβαροξαβάνης μπορεί να συμβάλει στην ενημέρωση των κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλέπε ενότητες 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα ριβαροξαβάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλέπε ενότητες 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαβάνης στο πλάσμα το Rivaroxaban/RAFARM πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε ενότητα 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία ταυτόχρονα με φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μία κατάλληλη προφυλακτική αγωγή (βλέπε ενότητα 4.5).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Rivaroxaban/RAFARM και ΑΣΟ ή Rivaroxaban/RAFARM και ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ, εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας

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

- συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές αιμορραγίας
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλες γαστρεντερικές νόσοι **χωρίς ενεργό έλκος** που δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασίες ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

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

- ηλικίας > 75 ετών εάν συγχρηγήθει με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Το όφελος-κίνδυνος της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο σωματικό βάρος (< 60 kg) εάν συγχρηγήθει με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
- ασθενείς με CAD με σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Δεδομένα μελέτης δείχνουν ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν λιγότερο από τη θεραπεία με ριβαροξαβάνη (βλέπε ενότητα 5.1).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαβάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαβάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες καρδιάς. Συνεπώς, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαβάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική αγωγή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με το Rivaroxaban/RAFARM δεν

συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δράντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαβάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που διαγιγνώσκονται με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπιάζόντων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Ασθενείς με προγενέστερο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή ΤΙΑ

Ασθενείς με ACS

Το Rivaroxaban/RAFARM 2,5 mg αντενδείκνυται για τη θεραπεία του ACS σε ασθενείς με προγενέστερο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ (βλέπε ενότητα 4.3). Λίγοι ασθενείς με ACS με προγενέστερο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με ΤΙΑ έχουν μελετηθεί, αλλά τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας δείχνουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν ωφελούνται από τη θεραπεία.

Ασθενείς με CAD/PAD

Ασθενείς με CAD/PAD με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τον προηγούμενο μήνα δεν μελετήθηκαν (βλέπε ενότητα 4.3).

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών κινδυνεύουν να αναπτύξουν ένα επισκληρίδιο ή ενδορραχιαίο αιμάτωμα που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί με τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί με τραυματική ή επανειλημμένη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικά συμπτώματα, είναι απαραίτητη η επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση ριβαροξαβάνης 2,5 mg με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη σε αυτές τις περιπτώσεις.

Για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαβάνης και της νευραξονικής (επισκληρίδιας/ραχιαίας) αναισθησίας ή της παρακέντησης της σπονδυλικής στήλης, εξετάστε το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαβάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυϊκή παρακέντηση γίνεται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαβάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλέπε ενότητα 5.2). Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός. Οι αναστολές συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως υποδεικνύεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική επέμβαση

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

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να

αξιολογείται σε σχέση με τον επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Το Rivaroxaban/RAFARM θα πρέπει να ξαναρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά από επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει διαπιστωθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλέπε ενότητα 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αύξηση της ηλικίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε ενότητες 5.α και 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο DRESS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε συνδυασμό με τη χρήση ριβαροξαβάνης (βλέπε ενότητα 4.8). Οι ασθενείς φαίνονται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η εμφάνιση της αντίδρασης παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Η ριβαροξαβάνη θα πρέπει να διακόπτεται κατά την πρώτη εμφάνιση σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, εντείνεται και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες για τα έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση ριβαροξαβάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε μία αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαβάνης και μία αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαβάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp (βλέπε ενότητα 4.4).

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

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαβάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

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

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

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδάρνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαβάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς χορηγούνται ταυτόχρονα οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλέπε ενότητες 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου αιμορραγίας μετά από την ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαβάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.

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

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

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

SSRIs/SNRIs

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

Βαρφαρίνη

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

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

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

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαβάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4

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

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαβάνη συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαβάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4. Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή (βλέπε ενότητα 4.2).

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι παράμετροι πήξης (π.χ. PT, aPTT, HepTest) επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από τον τρόπο δράσης της ριβαροξαβάνης (βλέπε ενότητα 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rivaroxaban/RAFARM έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλέπε ενότητα 4.8).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ριβαροξαβάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς μελέτες φάσης III που συμπεριέλαβαν 53.103 ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαβάνη (βλέπε Πίνακα 1).

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

Ενδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχρηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg συγχρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες

* Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαβάνης

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

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε ριβαροξαβάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III:

Ενδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών **

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

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

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

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

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

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

σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

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

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				

Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση				
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, Αύξηση της χολερυθρίνης, Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος ^A , Αύξηση της GGT ^A	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), Χολόσταση, Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson/ Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Σύνδρομο DRESS	

υποδόρια αιμορραγία				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος στα άκρα ^A	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος δευτερογενώς σε αιμορραγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτερογενώς σε αιμορραγία ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης και εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από			Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ	

τραύμα), μώλωπας έκκριση από τραύμα ^A				
--	--	--	--	--

^A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

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

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

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων.

Καθώς η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια, τα δεδομένα της μελέτης COMPASS δεν συμπεριλήφθηκαν για τον υπολογισμό της συχνότητας σε αυτόν τον πίνακα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Rivaroxaban/RAFARM μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας (βλέπε ενότητα 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, ουλορραγία, του γαστρεντερικού, του ουρο γεννητικού συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαβάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης K (ABK). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και/ή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλέπε ενότητα 4.4 «Κίνδυνος αιμορραγίας»). Η έμμηνος ρύση μπορεί να ενταθεί και/ή να παραταθεί.

Αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Γνωστές επιπλοκές δευτερογενείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης έχουν αναφερθεί για τη ριβαροξαβάνη. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαβάνης ή ανώτερες.

Ένας συγκεκριμένος παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της ριβαροξαβάνης είναι διαθέσιμος (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος andexanet alfa).

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαβάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

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

Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαβάνης, είτε η χορήγηση ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αναστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαβάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου στην πήξη του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (βλέπε ενότητα 5.1).

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα,

κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαβάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαβάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαβάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις έναντι του παράγοντα Χα (βλέπε ενότητα 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ACS

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

Και οι δύο αγωγές ριβαροξαβάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και των 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικές στην περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των CV επεισοδίων σε ένα υπόβαθρο τυπικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η αγωγή των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τη θνησιμότητα, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλότερη δόση είχε χαμηλότερους κινδύνους αιμορραγίας, συνεπώς συνιστάται

ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ACS με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαβάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του CV θανάτου, MI ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το όφελος προέκυψε κυρίως από μια μείωση του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου και του MI και εμφανίστηκε νωρίς, με ένα διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου (βλέπε Πίνακα 4 και Εικόνα 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον τελικό σημείο (θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια αναδρομική πρόσθετη ανάλυση κατέδειξε μια ονομαστικά σημαντική μείωση των ποσοστών επίπτωσης θρόμβωσης στο στεντ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 4). Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μη-αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια TIMI) ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαβάνη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 6). Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ της ριβαροξαβάνης και του εικονικού φαρμάκου για τα συστατικά των συμβάντων θανατηφόρου αιμορραγίας, υπότασης που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινοτρόπους παράγοντες και χειρουργικής επέμβασης για συνεχιζόμενη αιμορραγία.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Τα αποτελέσματα ασφάλειας σε αυτή την υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI ήταν συγκρίσιμα με τα συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας. Ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB) και χωρίς προγενέστερο αγγειακό εγκεφαλικό/ ΠΙΑ αποτελούσαν το 80% του πληθυσμού της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτού του πληθυσμού ασθενών ήταν επίσης σύμφωνα με τα συνολικά αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{α)}	
	Ριβαροξαβάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.114 n (%) Αναλογία Κινδύνου (HR) (95 % CI) τιμή p ^{β)}	Εικονικό φάρμακο N=5.113 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Καρδιαγγειακός θάνατος	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Θρόμβωση στο στεντ	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

^{α)} τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας στο ολοκληρωμένο σύνολο

ανάλυσης για θρόμβωση στεντ)

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

* στατιστικά ανώτερο

** ονομαστικά σημαντικό

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI ^{α)}	
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαβάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=3114 n (%) Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p ^{β)}	Εικονικό φάρμακο N=3096 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Καρδιαγγειακός θάνατος	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
ΜΙ	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Θρόμβωση στο στεντ	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

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

** ονομαστικά σημαντικό

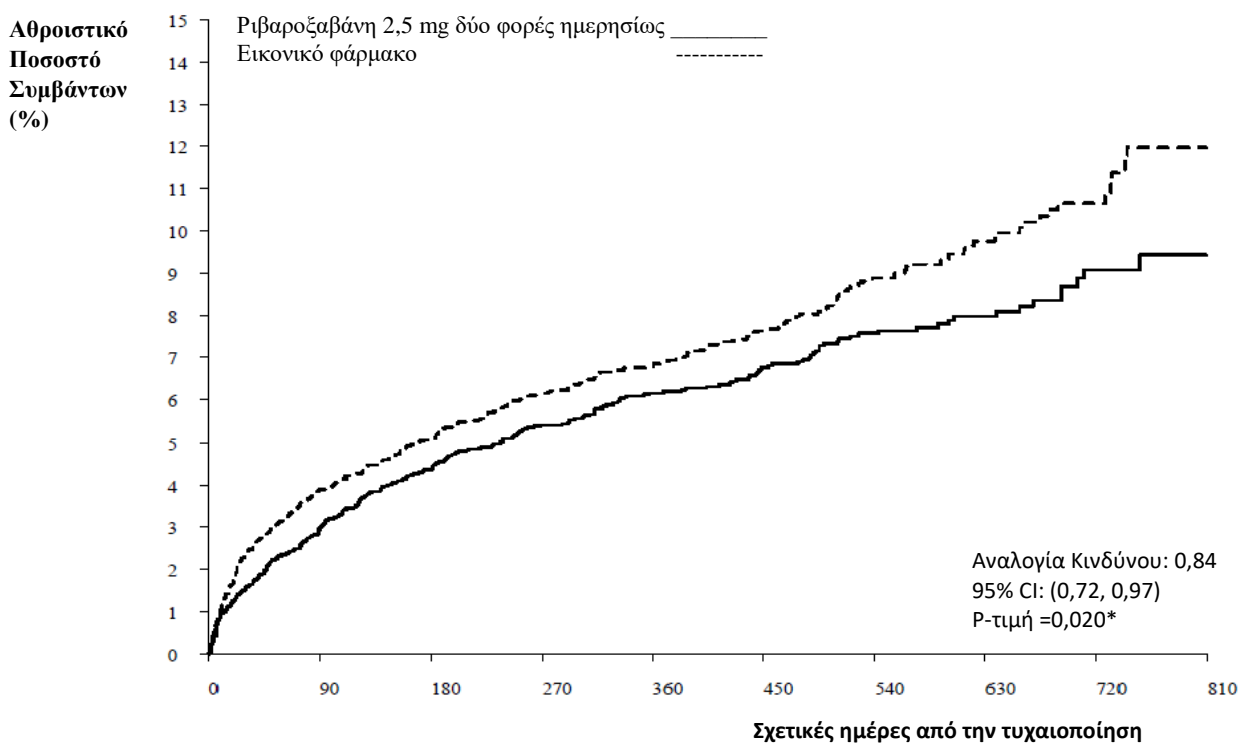
Πίνακας 6: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης ΙΙΙ ATLAS ACS 2 TIMI 51

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{α)}	
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαβάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.115 n (%) HR (95 % CI) τιμή p ^{β)}	Εικονικό φάρμακο N=5.125 n (%)
Σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο TIMI μη σχετιζόμενο με CABG	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)

Υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινοτρόπους παράγοντες	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Χειρουργική επέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε μια περίοδο 48 ωρών	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

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

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



Αριθμός Ασθενών σε κίνδυνο										
Ριβαροξαβάνη	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Εικονικό Φάρμακο	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

CAD/PAD

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

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

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

αγγειακού δικτύου (συστήματος) ή τουλάχιστον δύο πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς με PAD είχαν προηγούμενες παρεμβάσεις όπως χειρουργική επέμβαση παράκαμψης ή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική ή ακρωτηριασμό σκέλους ή άκρου ποδός για αρτηριακή αγγειακή νόσο ή διαλείπουσα χωλότητα με σφυροβραχίονιο αρτηριακό δείκτη < 0,90 και/ή σημαντική περιφερική αρτηριακή στένωση ή προηγούμενη επαναγγείωση καρωτιδίων ή ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση > 50%.

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

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

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

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός της μελέτης	Ασθενείς με CAD/PAD ^{a)}					
	Ριβαροξαβάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=9152		ΑΣΟ 100 mg od N=9126			
Δοσολογία θεραπείας	Ασθενείς με συμβάντα	KM %	Ασθενείς με συμβάντα	KM %	HR (95% CI)	p-τιμή ^{b)}
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, MI ή CV θάνατος	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66, 0,86)	p = 0,00004*
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44, 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70, 1,05)	p = 0,14458
- CV θάνατος	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64, 0,96)	p = 0,02053
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71, 0,96)	
Οξεία ισχαιμία των άκρων	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32, 0,92)	

^{a)} σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις

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

* Η μείωση στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.

bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, KM %: εκτιμήσεις Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου επίπτωσης υπολογισμένου σε 900 ημέρες, CV: καρδιαγγειακός, ΜΙ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, od: μία φορά ημερησίως

Πίνακας 8: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

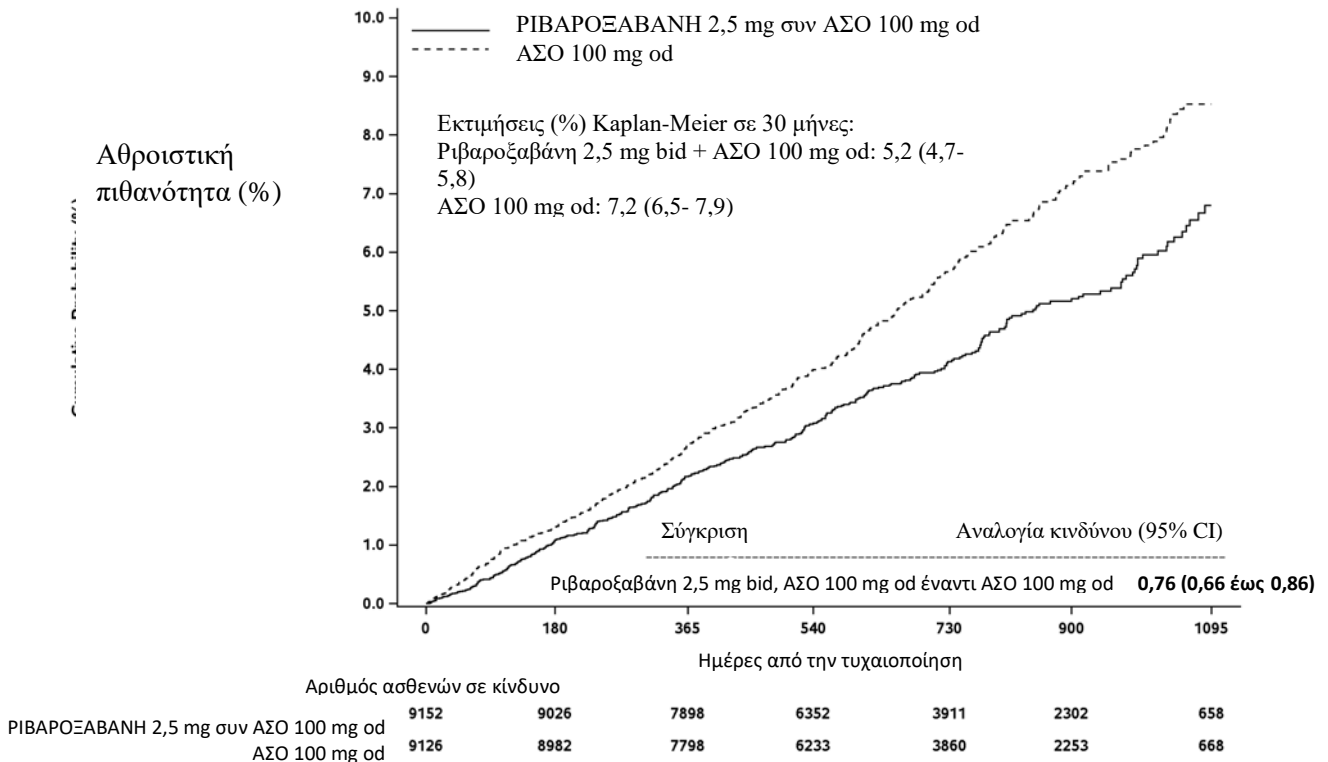
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με CAD/PAD ^{a)}		
	Ριβαροξαβάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od, N=9152 n (Αθρ. κίνδυνος %)	ΑΣΟ 100 mg od N=9126 n (Αθρ. κίνδυνος %)	Αναλογία κινδύνου (95 % CI) p-τιμή ^{β)}
Μείζων αιμορραγία σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40, 2,05) p < 0,00001
- Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67, 3,33) p = 0,32164
- Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο (μη θανατηφόρος)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88, 1,86) p = 0,19679
- Αιμορραγία στο χειρουργικό σημείο που απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49, 3,14) p = 0,65119
- Αιμορραγία που οδηγεί σε νοσηλεία (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο, που δεν απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51, 2,41) p < 0,00001
- Με διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48, 2,46) p < 0,00001
- Χωρίς διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99, 2,92) p = 0,04983
Μείζων γαστρεντερική αιμορραγία	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60, 2,89) p < 0,00001
Μείζων ενδοκρανιακή αιμορραγία	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67, 2,00) p = 0,59858

^{a)} σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις

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

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

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



bid: δύο φορές ημερησίως, od: μία φορά ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

CAD με καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη **COMMANDER HF** περιελάμβανε 5.022 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική στεφανιαία νόσο (CAD) μετά από νοσηλεία για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (HF) οι οποίοι εκχωρήθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας: ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (N=2.507) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N=2.515), αντίστοιχα. Η συνολική διάμεση διάρκεια θεραπείας της μελέτης ήταν 504 ημέρες. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν παρουσιάσει συμπτωματική HF για τουλάχιστον 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 40\%$ εντός ενός έτους από την εγγραφή. Κατά την έναρξη της μελέτης, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ήταν 34% (IQR: 28% -38%) και 53% των ατόμων ήταν NYHA Κατηγορία III ή IV.

Η πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας (δηλαδή σύνθετη θνησιμότητα από κάθε αιτία, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ριβαροξαβάνης 2,5 mg bid και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με HR = 0,94 (95% CI 0,84-1,05), p=0,270. Για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ριβαροξαβάνης και του εικονικού φαρμάκου στον αριθμό των περιστατικών (ποσοστό συμβάντος ανά 100 έτη ασθενών, 11,41 έναντι 11,63, HR: 0,98, 95% CI: 0,87 έως 1,10, p=0,743). Τα ποσοστά συμβάντος για MI ανά 100 έτη ασθενών (ριβαροξαβάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) ήταν 2,08 έναντι 2,52 (HR 0,83, 95% CI: 0,63 έως 1,08, p = 0,165) και για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια τα ποσοστά συμβάντος ανά 100 έτη ασθενών ήταν 1,08 έναντι 1,62 (HR: 0,66, 95% CI: 0,47 έως 0,95, p = 0,023). Το κύριο αποτέλεσμα της ασφάλειας (δηλ. σύνθετο θανατηφόρας αιμορραγίας ή αιμορραγίας σε κρίσιμο χώρο με πιθανότητα μόνιμης αναπηρίας) παρατηρήθηκε σε 18 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαβάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 23 (0,9%) ασθενείς της ομάδας εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR = 0,80, 95% CI 0,43-1,49, p = 0,484). Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της μείζονος αιμορραγίας ISTH στην ομάδα της ριβαροξαβάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό συμβάντος ανά 100 έτη ασθενών: 2,04 έναντι 1,21, HR 1,68, 95% CI: 1,18 έως 2,39, p = 0,003).

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια οι επιδράσεις της θεραπείας για την

υποομάδα της μελέτης COMPASS ήταν παρόμοιες με εκείνες ολόκληρου του πληθυσμού της μελέτης (βλέπε ενότητα CAD/PAD).

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική ανοικτή μελέτη με τυφλή αξιολόγηση τελικού σημείου, η οποία χρηματοδοτήθηκε από τον ερευνητή, η ριβαροξαβάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένο με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θετικό για όλες τις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμές: αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η δοκιμή περατώθηκε πρόωρα μετά την εγγραφή 120 ασθενών εξαιτίας του αυξημένου αριθμού συμβάντων μεταξύ των ασθενών στον βραχίονα της ριβαροξαβάνης. Η μέση παρακολούθηση ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαβάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <50 mL/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαβάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε βαρφαρίνη. Σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαβάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαβάνη σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία συμβάντων θρομβοεμβολής. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαβάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλέπε ενότητα 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

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

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαβάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg μία φορά ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαβάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά της, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση. Αυτό είναι εντονότερο στην κατάσταση νηστείας από ό,τι στην κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαβάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30% έως 40%.

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

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

Διαφυλετικές διαφορές

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Το Rivaroxaban/RAFARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης

του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλέπε ενότητα 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Λόγω της υψηλής δέσμησης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαβάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιύλιση.

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

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

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

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λαουρυλοθειικό νάτριο
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υπρομελλόζη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου (Opadry Yellow 03F12967):

Υπρομελλόζη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Οξειδίο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις για την απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Αδ. Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Αρ. Αδ. Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}