

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rivarolto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Χρώματος ανοικτού καστανοκίτρινου έως καστανοκίτρινου, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη 2.5 στη μια όψη του δισκίου. Διαστάσεις: διάμετρος περίπου 6,5 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Rivarolto, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

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

#### • ΟΣΣ

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

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

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

- ΣΝ/ΠΑΝ

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

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

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση του Rivarolto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του επεισοδίου ή της επέμβασης και την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ (βλ. παράγραφο 4.1). Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση όπως συνιστάται κατά την επόμενη προγραμματισμένη ώρα. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

*Αλλαγή από Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Rivarolto*

Όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από ΑΒΚ στο Rivarolto, οι τιμές της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Rivarolto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Rivarolto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Αλλαγή από το Rivarolto σε Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)*

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Rivarolto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Rivarolto δύναται να συμβάλλει στην επίτευξη μιας αυξημένης τιμής INR.

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

*Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Rivarolto*

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

*Αλλαγή από το Rivarolto σε παρεντερικά αντιπηκτικά*

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

Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία*

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

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

#### *Σωματικό βάρος*

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

#### *Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το Rivarolto είναι για από στόματος χρήση.

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

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

Το θρυμματισμένο δισκίο Rivarolto μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων κατόπιν επιβεβαίωσης της ορθής τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Το θρυμματισμένο δισκίο πρέπει να χορηγείται με μια μικρή ποσότητα νερού μέσω του γαστρικού σωλήνα και στη συνέχεια ο σωλήνας να ξεπλένεται με νερό (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υφιστάμενη ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς ή πιθανολογούμενους οισοφαγικούς κιστούς, αρτηριοφλεβώδεις

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

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

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

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

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

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη. Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων ΣΝ/ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 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 Rivarolto πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Rivarolto πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία.

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

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivarolto σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγεί σε διερεύνηση αιμορραγικής εστίας.

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, το Rivarolto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Απαιτείται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRIs). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας κατάλληλης προφυλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rivarolto και ΑΣΟ, ή με Rivarolto και ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη, πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας.

#### Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

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

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

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

#### Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

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

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από Στόματος Αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs δύναται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζόντων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

#### Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή ΠΠΕ

##### Ασθενείς με ΟΣΣ

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

##### Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ

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

#### Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη σε αυτές τις καταστάσεις.

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

Οι αναστολές συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται όπως υποδηλώνεται από τις καθορισμένες ενδείξεις του παρασκευαστή.

#### Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Rivarolto 2,5 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, οι αναστολές της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται όπως υποδεικνύεται από τις καθορισμένες ενδείξεις του παρασκευαστή. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

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

#### Ηλικιωμένοι

Η αυξανόμενη ηλικία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που εξαπλώνεται, είναι έντονο και/ή φυσαλιδώδες), ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

#### Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αναστολές του CYP3A4 και της P-gp

Η συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές ημερησίως) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές/2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές/1,6 φορές της μέσης C<sub>max</sub> της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Rivarolto δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη ή αναστολές πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολές τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές ημερησίως), η οποία αναστέλλει σε μέτριο βαθμό το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική 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 ημερησίως) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της  $C_{max}$  σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της  $C_{max}$  σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών δεδομένων με τη δρονεδαρόνη, η συγχορήγηση με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Αντιπηκτικά

Μετά από συνδυασμένη χορήγηση ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) με ριβαροξαμπάνη (10 mg εφάπαξ δόση) παρατηρήθηκε αθροιστική επίδραση στην αντι-Χα δραστηριότητα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ριβαροξαμπάνης.

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

#### ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

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

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

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

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

#### SSRIs/SNRIs



1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

#### Βαρφαρίνη

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

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

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

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

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

#### Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες

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

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

#### Εργαστηριακές παράμετροι

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

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

της ένδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Rivarolto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

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

#### Θηλασμός

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

#### Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς μελέτες φάσης III όπου συμμετείχαν 53.103 ασθενείς που εκτέθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (βλ. Πίνακα 1).

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

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
---	--------	--	----------

\* Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης

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

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

Ένδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της 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 ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη 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 ΙΙΙ ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου\***

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>				
Αναιμία (συμπερ. των αντίστοιχων εργαστηριακών	Θρομβοκυττάρωση (συμπερ. του αυξημένου αριθμού			

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

παραμέτρων)	αιμοπεταλίων) <sup>A</sup> , Θρομβοπενία			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>				
	Αλλεργική αντίδραση, Αλλεργική δερματίτιδα, Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπερ. της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>				
	Ταχυκαρδία			
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>				
Υπόταση, αιμάτωμα				
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>				
Επίσταξη, αιμόπτυση				
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>				
Ουλορραγία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπερ. της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλότητα <sup>A</sup> , διάρροια, έμετος <sup>A</sup>	Ξηροστομία			
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, Αυξημένη χολερυθρίνη, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος <sup>A</sup> Αυξημένη GGT <sup>A</sup>	Τκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), Χολόσταση, Ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>				
Κνησμός (συμπερ. όχι συχνών περιστατικών γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Σύνδρομο DRESS	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>				
Άλγος στα άκρα <sup>A</sup>	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπερ. αιματουρίας και μηνορραγίας <sup>B</sup> ), νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανή να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>				
Πυρετός <sup>A</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπερ. κόπωσης και εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπερ. αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα <sup>A</sup>		
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>				
	Αυξημένη LDH <sup>A</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>A</sup> , αυξημένη αμυλάση <sup>A</sup>			
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>				
Αιμορραγία μετά από επέμβαση (συμπερ. μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα <sup>A</sup>		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>F</sup>		

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και την 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 ΟΣΣ (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

\* 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 αυτό τον πίνακα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ριβαροξαμπάνης μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, αιμορραγία από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, πέραν της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης/του αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής 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 συγχορηγούμενη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά υπερδοσολογίας έως και 600 mg 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 ριβαροξαμπάνης ή μεγαλύτερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του andexanet alfa).

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

### Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και 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 τη διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

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

Η θεική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υφίσταται ούτε επιστημονική αιτιολόγηση για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### ΟΣΣ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην πρόληψη του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST [STEMI], έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST [NSTEMI] ή ασταθής στηθάγχη [UA]). Στη βασική διπλά τυφλή μελέτη ATLAS ΟΣΣ 2 TIMI 51, 15.526 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία με τρόπο 1:1:1 σε μια από τρεις ομάδες θεραπείας: Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως, 5 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο δύο φορές ημερησίως που συγχρηγήθηκαν με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ μαζί με μια θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη). Ασθενείς με ΟΣΣ 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 3 χρόνια σχεδόν. Το 93,2% των ασθενών έλαβε ΑΣΟ ταυτόχρονα με θεραπεία θειενοπυριδίνης και το 6,8% ΑΣΟ μόνο. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων, το 98,8% έλαβε κλοπιδογρέλη, το 0,9% έλαβε τικλοπιδίνη και το 0,3% έλαβε πρασουγρέλη. Οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη δόση ριβαροξαμπάνης τουλάχιστον 24 ώρες και έως και 7 ημέρες (μέση τιμή 4,7 ημέρες) μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης και όταν θα έπρεπε κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

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

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του CV θανάτου, του MI ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το όφελος προέκυψε κυρίως από μείωση του CV θανάτου και του MI και εμφανίστηκε νωρίς, με διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον τελικό σημείο (θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια πρόσθετη αναδρομική ανάλυση έδειξε μια ονομαστικά σημαντική μείωση των ποσοστών επίπτωσης θρόμβωσης στο στεντ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 4). Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μη σχετιζόμενα με αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) μείζονα αιμορραγικά επεισόδια κατά TIMI) ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη από ότι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 6). Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ της



1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου για τους παράγοντες των θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων, υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινότροπους παράγοντες και χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία.

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

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

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

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

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

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

\* στατιστικά ανώτερο

\*\* ονομαστικά σημαντικό

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI <sup>α)</sup>	
Δοσολογία θεραπείας	ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=3.114 n (%) Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) τιμή p <sup>β)</sup>	Εικονικό φάρμακο N=3.096 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Καρδιαγγειακός θάνατος	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Θάνατος από όλα τα αίτια	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

MI	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Θρόμβωση στο στεντ	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

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

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

\*\* ονομαστικά σημαντικό

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

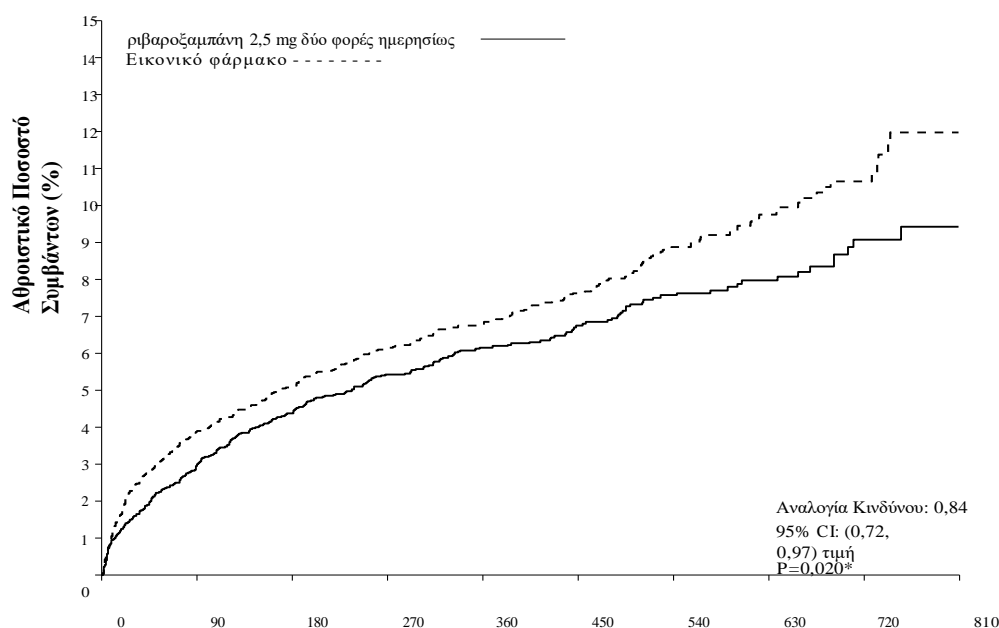
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο <sup>α)</sup>	
Δοσολογία θεραπείας	ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N=5.115 n (%) Αναλογία Κινδύνου (HR) (95% CI) τιμή p <sup>β)</sup>	Εικονικό φάρμακο N=5.125 n (%)
Μείζον αιμορραγικό επεισόδιο κατά TIMI μη σχετιζόμενο με CABG	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινότροπους παράγοντες	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε περίοδο 48 ωρών	19 (0,4%)	6 (0,1%)

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

\* στατιστικά σημαντικό

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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



Αρ. Ασθενών σε Κίνδυνο	Ημέρες από την Τυχοποίηση									
ριβαροξαμπάνη	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Εικονικό φάρμακο	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

**ΣΝ/ΠΑΝ**

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

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

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

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

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν 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 κατηγορίας III ή IV κατά

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

New York Heart Association, ή οποιοδήποτε ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 1 μηνός ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού ή κενοχωριώδους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερη του ΑΣΟ 100 mg, στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του CV θανάτου, του ΜΙ, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. Πίνακα 7 και Εικόνα 2).

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

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

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

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

Πληθυσμός Μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ <sup>(α)</sup>					
	ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=9.152		ΑΣΟ 100 mg od N=9.126			
Δοσολογία Θεραπείας	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% CI)	τιμή p <sup>(β)</sup>
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΜΙ 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
- ΜΙ	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)	

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Οξεία ισχαιμία των άκρων	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32, 0,92)	
--------------------------	-----------	-------	-----------	-------	----------------------	--

α) σύνολο ανάλυσης πρόθεσης θεραπείας, 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 κατά Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου επίπτωσης υπολογισμένου στις 900 ημέρες, CV: καρδιαγγειακός, ΜΙ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, od: άπαξ ημερησίως

### Πίνακας 8: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός Μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ <sup>α)</sup>		
	ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od, N=9.152 n (Αθρ. κίνδυνος %)	ΑΣΟ 100 mg od N=9.126 n (Αθρ. κίνδυνος %)	Αναλογία Κινδύνου (95 % CI) τιμή p <sup>β)</sup>
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 θανατηφόρα)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88, 1,86) p = 0,19679
- Αιμορραγία στο χειρουργικό πεδίο που απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης (μη θανατηφόρα, όχι σε κρίσιμο όργανο)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49, 3,14) p = 0,65119
- Αιμορραγία που οδηγεί σε νοσηλεία (μη θανατηφόρα, όχι σε κρίσιμο όργανο, που δεν απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51, 2,41) p < 0,00001
- Με διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48, 2,46) p < 0,00001
- Χωρίς διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99, 2,92) p = 0,04983
Μείζων γαστρεντερική αιμορραγία	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60, 2,89) p < 0,00001
Μείζων ενδοκρανιακή αιμορραγία	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67, 2,00) p = 0,59858

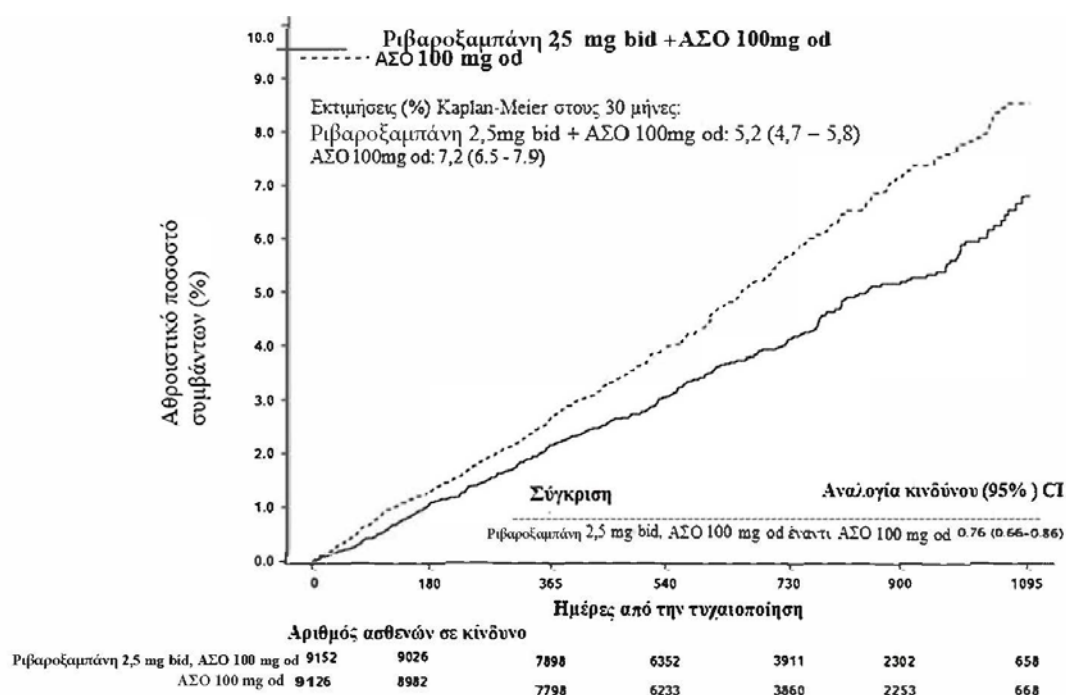
α) σύνολο ανάλυσης πρόθεσης θεραπείας, κύριες αναλύσεις

β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

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



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

#### Ασθενείς με ΣΝ και καρδιακή ανεπάρκεια

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

Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας (δηλ. το σύνθετο της θνησιμότητας από όλα τα αίτια, του ΜΙ ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με HR=0,94 (95% CI 0,84 – 1,05), p=0,270. Για τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη ριβαροξαμπάνη και στο εικονικό φάρμακο ως προς τον αριθμό των συμβάντων (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών, 11,41 έναντι 11,63, HR: 0,98, 95% CI: 0,87 έως 1,10, p=0,743). Οι αναλογίες των συμβάντων για το ΜΙ ανά 100 έτη ασθενών (ριβαροξαμπάνη έναντι εικονικού φάρμακου) ήταν 2,08 έναντι 2,52 (HR 0,83, 95% CI: 0,63 έως 1,08, p=0,165) και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οι αναλογίες συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών ήταν 1,08 έναντι 1,62 (HR: 0,66, 95% CI: 0,47 έως 0,95, p=0,023). Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (δηλ. το σύνθετο της θανατηφόρου αιμορραγίας ή της αιμορραγίας σε κρίσιμη θέση με δυνητικά μόνιμη αναπηρία), εμφανίστηκε σε 18 (0,7%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 23 (0,9%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR=0,80, 95% CI 0,43 – 1,49, p=0,484). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια της ISTH στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών: 2,04 έναντι 1,21, HR 1,68, 95% CI: 1,18 έως 2,39, p=0,003).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Στην υποομάδα της μελέτης COMPASS με ασθενείς με ήπια και μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, οι επιδράσεις της θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλ. παράγραφο ΣΝ/ΠΑΝ).

#### Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, που διαγνώστηκαν με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων: αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ριβαροξαμπάνη σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

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

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίων των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και 10 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν γραμμικές μέχρι τα 15 mg περίπου άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση. Αυτό είναι εντονότερο σε κατάσταση νηστείας από ότι σε κατάσταση σίτισης. Η διακύμανση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ριβαροξαμπάνης είναι μετρίου βαθμού, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV%) από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και στη  $C_{max}$  σε σύγκριση με το δισκίο όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη. Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και  $C_{max}$ ) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενα από στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμιγμένο με πολύ μύλο, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από γεύμα σε υγρή μορφή, σε σύγκριση με

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του αναμενόμενου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανόν να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις ριβαροξαμπάνης.

#### Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή σε ποσοστό περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί τον κύριο παράγοντα δέσμευσης. Ο όγκος κατανομής είναι μετρίου βαθμού, με  $V_{ss}$  περίπου 50 λίτρα.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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

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

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η πιο σημαντική ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία κύριων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Φύλο

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

##### Ηλικιωμένοι

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

##### Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού βάρους

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

##### Διαφυλετικές διαφορές

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

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3



1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές.

Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μετρίου βαθμού 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 μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιωλίσιμη.

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

#### Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

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

#### Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μαννιτόλη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Πολοξαμερή  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο  
Νάτριο στεατυλοφομαρικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (PVC/PVDC/PVC φύλλο διαφανούς διαμόρφωσης//φύλλο Alu): 10, 15, 30, 50, 60, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	GR

Διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης (PVC/PVDC/PVC φύλλο διαφανούς διαμόρφωσης//φύλλο Alu): 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σε κουτί. Κυψέλη (PVC/PVDC/PVC φύλλο διαφανούς διαμόρφωσης//φύλλο Alu), ημερολογιακή συσκευασία: 14, 28, 42, 56, 98, 168 και 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί. Περιλαμβάνεται Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενή σε κάθε συσκευασία του φαρμάκου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Σλοβενία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**