

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OBERGAN 10 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ανοικτού ροζ χρώματος, εγχαραγμένα στη μία όψη με τον αριθμό “10”.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.*

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ριβαροξαμπάνη λαμβανόμενη από στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το OBERGAN αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγουμένως.

*Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ*

Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη προληπτική θεραπεία με OBERGAN 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση OBERGAN 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική Περίοδος	Δοσολογικό πρόγραμμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1-21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg μια φορά ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το OBERGAN αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg OBERGAN ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το OBERGAN αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

*Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ABK) στο OBERGAN*

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής, η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το OBERGAN όταν η τιμή INR είναι  $\leq 2,5$ .

Κατά την αλλαγή ασθενών από ABK στο OBERGAN, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του OBERGAN. Το INR δεν είναι έγκυρο για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας του OBERGAN, συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Αλλαγή από OBERGAN σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ABK)*

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το OBERGAN σε ABK. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το OBERGAN μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένο INR.

Σε ασθενείς υπό αλλαγή από το OBERGAN σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι το INR να είναι  $\geq 2,0$ . Για τις πρώτες δύο ημέρες της περιόδου μετατροπής, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δοσολογία των ABK ακολουθούμενη από δοσολογία ABK, όπως καθοδηγείται από έλεγχο του INR. Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα OBERGAN και ABK, το INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του OBERGAN. Αφού το OBERGAN διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο OBERGAN*

Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το OBERGAN 0 έως 2 ώρες πριν το χρόνο που θα χορηγηθεί η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

#### *Αλλαγή από το OBERGAN σε παρεντερικά αντιπηκτικά*

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

- Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min): οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το OBERGAN αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

*Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

*Σωματικό βάρος*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

*Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία OBERGAN 10 mg μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).

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

Το θρυμματισμένο δισκίο OBERGAN μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων μετά από επιβεβαίωση της σωστής 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**

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαμιπικατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής 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).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

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

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

##### Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν OBERGAN θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του OBERGAN θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ABK. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν OBERGAN για πρόληψη της ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και 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 έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (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), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το OBERGAN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 15$  ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) στους οποίους συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα το OBERGAN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του OBERGAN δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις

της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται 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 (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

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

#### Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

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

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

#### Χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου

Η ριβαροξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

#### Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το OBERGAN δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

#### Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης



επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί 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 των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί 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 ( δείτε παράγραφο 5.2).

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

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

#### Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση άλλη από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το OBERGAN 10 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

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

#### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (δείτε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

#### Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το OBERGAN περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφιση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

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

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορές 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: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης. 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 ριβαροξαμπάνης 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 ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της  $C_{max}$  σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης  $C_{max}$ . Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

##### Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (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 ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφο 4.3 και 4.4).

##### ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (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 ριβαροξαμπάνη συγχωρηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa. Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

### SSRI/SNRI

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

### Βαρφαρίνη

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

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

Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση INR στην C<sub>trough</sub> της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη πρόσληψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η μέτρηση επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

### Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort) μπορεί 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 οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως του CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση με 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 αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το OBERGAN 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 αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το OBERGAN 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 διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το OBERGAN έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αναφέρθηκαν 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 μηχανές.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς μελέτες φάσης III στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 53.103 ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη (βλ. Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας στις 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 ΕΒΦΘ, 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 συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχωρηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
* Οι ασθενείς εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης			

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). 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 στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ**

Ένδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής 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 **
<p>* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.</p> <p>** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων</p>		

#### Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες 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 αναφέρονται σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου\***

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) <sup>A</sup> Θρομβοπενία			
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, Αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης 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 της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το ορθό), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα <sup>A</sup> , διάρροια, έμετος <sup>A</sup>	Ξηροστομία			
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, Αύξηση της χολερυθρίνης αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης <sup>A</sup> αύξηση της GGT <sup>A</sup>	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), Χολόσταση, Ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών περιπτώσεων 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 (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας <sup>B</sup> ), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός <sup>Α</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης και εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα <sup>Α</sup>		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH <sup>Α</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>Α</sup> , αυξημένη αμυλάση <sup>Α</sup>			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπες, έκκριση από τραύμα <sup>Α</sup>		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>Γ</sup>		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ, ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή στις γυναίκες < 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 αυτόν 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 προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Στις κλινικές μελέτες, βλεννογονικές αιμορραγίες (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την



αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να είναι εντονότερη ή/και παρατεταμένη. Οι 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 δευτεροπαθείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης, έχουν αναφερθεί για τη ριβαροξαμπάνη. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς 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. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας μέχρι 600 mg έχουν αναφερθεί χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση στην μέση έκθεση πλάσματος σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή υψηλότερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

#### Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, απαιτείται καθυστέρηση της επόμενης χορήγησης της ριβαροξαμπάνης ή διακοπή της θεραπείας, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη για την περίπτωση συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταση), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.

Σε περίπτωση που η 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 ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. 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 σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειακή πρωταμίνη και η βιταμίνη Κ δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε

επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνης σε άτομα που παίρνουν 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 επιλεκτικός 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 ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΙ) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη 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 ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Neoplastin) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) κυμάνθηκαν από 13 έως 25 δευτερόλεπτα (αρχικές τιμές πριν την επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα).

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης 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 μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλέπε παράγραφο 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 ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη των ΦΘΕ, δηλ. εγγύς και άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων. Πάνω από 9.500 ασθενείς (7.050 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου και 2.531 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος) μελετήθηκαν σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες “διπλές-τυφλές” κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ, το πρόγραμμα RECORD.

Η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως (od) που ξεκίνησε όχι συντομότερα από 6 ώρες μετεγχειρητικά, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως που ξεκίνησε 12 ώρες προεγχειρητικά. Και στις τρεις μελέτες φάσης III (βλ. πίνακα 4), η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το ποσοστό των συνολικών ΦΘΕ (οποιαδήποτε φλεβογραφικά ανιχνευόμενη ή συμπτωματική ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος) και των μειζόνων ΦΘΕ (εγγύς ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ), τα προκαθορισμένα κύρια και μείζονα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, και στις τρεις μελέτες, το ποσοστό των συμπτωματικών ΦΘΕ (συμπτωματική ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρος ΠΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ) ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη.

Το κύριο τελικό σημείο ασφαλείας, η μείζων αιμορραγία, έδειξε συγκρίσιμες συχνότητες για ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 10 mg σε σύγκριση με ενοξαπαρίνη 40 mg.

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

	<b>RECORD 1</b>			<b>RECORD 2</b>			<b>RECORD 3</b>		
Πληθυσμός μελέτης	<b>4.541 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου</b>			<b>2.509 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου</b>			<b>2.531 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος</b>		
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας μετά από τη χειρουργική επέμβαση	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40 mg od	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40mg od	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od	Ενοξαπαρίνη 40 mg od	p
	35 ± 4 ημέρες	35 ± 4 ημέρες		35 ± 4 ημέρες	12 ± 2 ημέρες		12 ± 2 ημέρες	12 ± 2 ημέρες	
Συνολική ΦΘΕ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Μείζων ΦΘΕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Συμπτωματική ΦΘΕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Μείζονες αιμορραγίες	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Η ανάλυση των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων των μελετών φάσης III, επιβεβαίωσε τα δεδομένα που ελήφθησαν από τις μεμονωμένες μελέτες σχετικά με τη μείωση των συνολικών ΦΘΕ, των μειζόνων ΦΘΕ και των συμπτωματικών ΦΘΕ με τη ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως.

Επιπρόσθετα του προγράμματος φάσης III RECORD, έχει πραγματοποιηθεί σε 17.413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος, μια μετά την κυκλοφορία, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοόρτης (XAMOS) ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με άλλες φαρμακολογικές ουσίες θρομβοπροφύλαξης (καθιερωμένη αγωγή-standard-of-care) υπό συνθήκες πραγματικής ζωής. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 8.778) παρουσιάστηκε συμπτωματική ΦΘΕ σε 57 ασθενείς (0,6%) και σε 88 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα standard-of-care (n = 8.635, HR 0,63, 95% CI 0,43 - 0,91), (πληθυσμός ασφάλειας). Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 35 (0,4%) και 29 (0,3%) από τους ασθενείς στη ριβαροξαμπάνη και

στην ομάδα standard -of-care (HR 1,10, 95% CI 0,67 - 1,80). Συνεπώς, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τις βασικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

#### *Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ*

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή. Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους ( $\geq 2,0$ ). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, Einstein PE και Einstein Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή/ και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 5), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη ως προς την ενοξαπαρίνη/ABK για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ( $p < 0,0001$  (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου (HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95% CI : 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή  $p = 0,027$ ) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής ( $P=0,932$  για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein DVT**

Πληθυσμός μελέτης	<b>3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση</b>	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	<b>Ριβαροξαμπάνη<sup>a)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.731</b>	<b>Ενοξαπαρίνη/ABK<sup>b)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 1.718</b>
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

b) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

\*  $p < 0,0001$  (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερη της ενοξαπαρίνης/ABK στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ( $p=0,0026$  (έλεγχος για μη κατωτερότητα): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό

όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 (95% CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία  $p$ ,  $p = 0,275$ ). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ ( $p = 0,082$  για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3% (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK (11,4% (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ABK (2,2% (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95% CI: 0,308 – 0,789).

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein PE**

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη <sup>a)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.419	Ενοξαπαρίνη/ABK <sup>b)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 2.413
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (<0,1%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

b) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK  
\*  $p < 0,0026$  (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 7).

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών φάσης III Einstein DVT και Einstein PE**

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ
-------------------	--

Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη <sup>α)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.150	Ενοξαπαρίνη/ABK <sup>β)</sup> 3, 6 ή 12 μήνες N = 4.131
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	2 (0,1%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0%)	72 (1,7%)

<sup>α)</sup> Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

<sup>β)</sup> Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχρησιμοποιούμενη με, και ακολουθούμενη από ABK

\*  $p < 0,0001$  (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 8), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Extension**

Πληθυσμός μελέτης	1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη <sup>α)</sup> 6 ή 12 μήνες N = 602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N = 594
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος	1 (0,2%)	1

όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί		(0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

\*  $p < 0,0001$  (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 - 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice ( Πίνακας 9) η ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg ήταν και τα δύο ανώτερα των 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice**

Πληθυσμός μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg od N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od N=1.127	ΑΣΟ 100 mg od N=1.131
Διάρκεια διάρκειας θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)



\*  $p < 0,001$  (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ΑΣΟ 100 mg od· HR=0,34 (0,20–0,59)  
\*\*  $p < 0,001$  (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ΑΣΟ 100 mg od· HR=0,26 (0,14–0,47)  
+ ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ΑΣΟ 100 mg od· HR=0,44 (0,27–0,71),  $p=0,0009$  (ονομαστική)  
++ ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ΑΣΟ 100 mg od· HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5% αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα.

Αυτά τα αποτελέσματα στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

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

Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων: αντιπηκτικά lupus, αντισώματα καρδιολιπίνης και αντισώματα βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη  $< 50$  mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη 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 τη ριβαροξαμπάνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των θρομβοεμβολικών συμβάντων. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων (βλέπε 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 του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 - 100%) για τη δόση δισκίων των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας/μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία 2,5 mg και 10 mg της ριβαροξαμπάνης μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg 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 ό,τι σε κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση της φαρμακοκινητικής ιδιότητας της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %, εκτός από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και την επόμενη ημέρα οπότε η διακύμανση στην έκθεση είναι υψηλή (70 %).

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης 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 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 της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.

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

#### Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες 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  $V_{ss}$  περίπου 50 λίτρα.

#### Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το ένα ήμισυ να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ 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 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 βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gr (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcgr (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες 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 (φαινόμενη) 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### *Διαφυλετικές διαφορές*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου 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 μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, 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 ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Παρατηρήθηκε μια 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), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα 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 δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιάλισιμη.

Η χρήση δε 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 στους ασθενείς

Στους ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη της ΦΘΕ 10 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90% του διαστήματος πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύοντας χονδρικά τη μέγιστη και την ελάχιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος) ήταν 101 (7 - 273) και 14 (4 - 51) mcg/l, αντίστοιχα.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Χα, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο  $E_{max}$ . Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής 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 (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 συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα. Στους ασθενείς, οι αρχικές τιμές του παράγοντα Χα και του PT επηρεάστηκαν από τη χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα μια διαφορά στην κλίση συγκέντρωσης-PT μεταξύ της μετεγχειρητικής ημέρας και της σταθεροποιημένης κατάστασης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και 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 ριβαροξαμπάνης. 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 ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών 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:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Υπρομελλόζη

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Διοξείδιο του τιτανίου

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/PVDC 90/φύλλου αλουμινίου σε συσκευασίες των 5, 10, 14, 28, 30, 42 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

**T:** +30 210 8161802, **F:** +30 210 8161587

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

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

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