

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Blomensy 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, χρώματος καστανέρυθρου επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη E843 στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά με διάμετρο περίπου 8,1 mm.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### Θεραπευτικές ενδείξεις

##### *Ενήλικες*

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής.

#### Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### *Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι και η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με Blomensy πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια, εφόσον το όφελος από την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως το Blomensy και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με λήψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

*Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες*  
 Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή της 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 της θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας 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 οι ασθενείς με επιπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ σε παρατεταμένη πρόληψη με Blomensy 10 mg άπαξ ημερησίως, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης Blomensy 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 σχήμα                            | Συνολική ημερήσια δόση |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ | Ημέρα 1-21                                                      | 15 mg δύο φορές ημερησίως                   | 30 mg                  |
|                                                | Ημέρα 22 και εφεξής                                             | 20 mg άπαξ 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          |

Για την υποστήριξη της μετάβασης της δόσης από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, διατίθεται μια συσκευασία έναρξης της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη 4 εβδομάδων για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ/ΠΕ (διατίθεται στην αγορά με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες).

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

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

*Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους*

Η θεραπεία με Blomensy σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να ξεκινά μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

- Σωματικό βάρος **από 30 έως 50 kg**:  
 συνιστάται μια δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος **50 kg ή περισσότερο**:

- συνιστάται μια δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος **μικρότερο από 30 kg** ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα που περιέχουν ριβαροξαμπάνη.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να εξασφαλιστεί η διατήρηση της θεραπευτικής δόσης. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο με βάση τις αλλαγές στο σωματικό βάρος.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί για έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν τη μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου από τη συνέχιση της θεραπείας μετά από 3 μήνες πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο για υποτροπιάζουσα θρόμβωση έναντι του κινδύνου δυνητικής αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό μετά την παρατήρηση της παράλειψης, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, ο ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλήφθηκε.

#### *Μετάβαση από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK) σε Blomensy*

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής:  
Η θεραπεία με ABK πρέπει να διακόπτεται και η θεραπεία με Blomensy πρέπει να ξεκινά όταν η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) είναι  $\leq 3,0$ .
- Θεραπεία της ΕΒΦΘ, της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες, και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:  
Η θεραπεία με ABK πρέπει να διακόπτεται και η θεραπεία με Blomensy πρέπει να ξεκινά μόλις η τιμή INR είναι  $\leq 2,5$ .

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από ABK σε Blomensy, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Blomensy. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Blomensy και, επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Μετάβαση από Blomensy σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK)*

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

Σε ασθενείς που μεταβαίνουν από Blomensy σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα έως ότου η INR να είναι  $\geq 2,0$ . Για τις δύο πρώτες ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η συνήθης αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη από τη δοσολογία ABK, όπως καθοδηγείται από τον έλεγχο της INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Blomensy και ABK, η INR δεν πρέπει να ελέγχεται ωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Blomensy. Μετά τη διακοπή του Blomensy, ο έλεγχος της INR μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Τα παιδιά που μεταβαίνουν από το Blomensy σε ABK πρέπει να συνεχίσουν το Blomensy για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση ABK. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης πρέπει να λαμβάνεται τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Blomensy. Η συγχορήγηση του Blomensy και των ABK συνιστάται να συνεχιστεί έως ότου η INR είναι  $\geq 2,0$ . Μετά τη διακοπή του Blomensy, ο έλεγχος της INR μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. πιο πάνω και παράγραφο 4.5).

#### *Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Blomensy*

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν παρεντερικό αντιπηκτικό,

διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Blomensy 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση 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).

#### *Μετάβαση από το Blomensy σε παρεντερικά αντιπηκτικά*

Διακόψτε το Blomensy και χορηγήστε την πρώτη δόση παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Blomensy.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ενήλικες:

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Ως εκ τούτου, το Blomensy 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).

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία ισχύουν οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ: οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως, εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενή υπερτερεί του κινδύνου για υποτροπή της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Η σύσταση για τη χρήση 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητικό μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης από τη συνιστώμενη δόση.

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Δεν συνιστάται η χρήση του Blomensy, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Το Blomensy αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με θρομβοπάθεια και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας Β και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

### Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Το Blomensy μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς που μπορεί να χρειαστούν καρδιομετατροπή.

Για την καθοδηγούμενη με διουσιόφαιο υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιομετατροπή σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αντιπηκτικά, η θεραπεία με Blomensy πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή για να διασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Για όλους τους ασθενείς, πρέπει να ζητείται επιβεβαίωση πριν από την καρδιομετατροπή ότι ο ασθενής έχει λάβει το Blomensy όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

### Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από μια μειωμένη δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως (ή 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min]) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα P2Y12 για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρειάζονται από στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί στην ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

### Τρόπος χορήγησης

#### Ενήλικες

Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Blomensy 15 mg πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Θρυμματισμός δισκίων

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Blomensy μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Blomensy 15 mg ή 20 mg, η δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

### Παιδιά και έφηβοι με βάρος από 30 κιλά έως 50 κιλά

Το Blomensy προορίζεται για από στόματος χρήση. Στον ασθενή πρέπει να δίδεται η συμβουλή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με διαφορά περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει έμετο εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, πρέπει να χορηγηθεί νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει έμετο περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια να δοθεί ένα κλάσμα της δόσης του δισκίου.

### *Θρυμματισμός δισκίων*

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, πρέπει να χρησιμοποιούνται κοκκία για πόσιμο εναιώρημα που περιέχουν ριβαροξαμπάνη.

Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις των 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές θα μπορούσαν να παρέχονται με τον θρυμματισμό του δισκίου των 15 mg ή 20 mg και την ανάμειξή του με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και τη χορήγησή του από το στόμα.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή γαστρικού σωλήνα σίτισης (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

### **Αντενδείξεις**

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

Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή πάθηση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει υπάρχουσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη ή τους οφθαλμούς, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς ή εικαζόμενους οισοφαγικούς κισσούς, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη κ.λπ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξελική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις αλλαγής της αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με θρομβοπάθεια και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας Β και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την πρακτική της αντιπηκτικής αγωγής καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

#### **Κίνδυνος αιμορραγίας**

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Blomensy πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Blomensy πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλ. επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κοιλικής ή αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς επιπρόσθετα της επαρκούς κλινικής παρακολούθησης, ο εργαστηριακός έλεγχος 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 σκόπιμο.

Διάφορες υποομάδες ασθενών, όπως περιγράφεται παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ασθενείς αυτοί 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 αναζήτηση αιμορραγικής εστίας.

Παρόλο που η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης που μετρώνται με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στην λήψη των κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικους 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 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Blomensy 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).

Το Blomensy πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Blomensy δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

#### Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση του Blomensy δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς της πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gr (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς συσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI). Για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης προφυλακτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί 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 ενεργή εξέλκωση που μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

#### Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο ανάλογα με τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Οι όγκοι που βρίσκονται στο γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

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

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δράντα από στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα για τους ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (για αντιπηκτικό λύκο, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

#### Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Διατίθενται κλινικά δεδομένα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωτεύοντα στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

#### Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Blomensity δεν συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

#### Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν εφαρμόζεται 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 επισκληριδίου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληριδίων καθετήρων ή τη συγχορήγηση 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 ενδείξεις και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Εάν διαπιστωθεί νευρολογική βλάβη, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση ο γιατρός πρέπει να εξετάζει το πιθανό όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική θεραπεία για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση 15 mg ριβαροξαμπάνης σε αυτές τις καταστάσεις.

Για τη μείωση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με τη συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιας/ραχιαίας) αναισθησίας ή ραχιαίας παρακέντησης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση είναι καλύτερο να πραγματοποιείται όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη επαρκώς χαμηλού αντιπηκτικού αποτελέσματος σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με την επείγουσα φύση μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και με βάση τα γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά πρέπει να παρέλθει χρόνος τουλάχιστον διπλάσιος του χρόνου ημίσειας ζωής, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νεαρούς ενήλικους ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά την τελευταία χορήγηση της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ριβαροξαμπάνης.

Εάν συμβεί τραυματική παρακέντηση, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε το ενδεχόμενο ενός βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

#### Συστάσεις δοσολογίας πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργικές επεμβάσεις

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, το Blomensy 15 mg πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί σε σχέση με την επείγουσα φύση της επέμβασης.

Το Blomensy πρέπει να επαναχορηγηθεί το συντομότερο δυνατό μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ηλικιωμένοι

Η αύξηση της ηλικίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του συνδρόμου DRESS, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε σχέση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν τέτοιες αντιδράσεις στα αρχικά στάδια της θεραπείας: στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αντιδράσεις εκδηλώνονται κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. που επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή εμφανίζει φλύκταινες) ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με αλλοιώσεις του βλεννογόνου.

#### Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Τα παρακάτω

αναφερόμενα δεδομένα αλληλεπίδρασης ελήφθησαν σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Αναστολείς CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε 2,6 φορές/2,5 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,7 φορές/1,6 φορές αύξηση της μέσης  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η χρήση του Blomensy δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη, ή αναστολείς της πρωτεάσης HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι 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 την ημέρα), για παράδειγμα, που θεωρείται ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε 1,5 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,4 φορές αύξηση της  $C_{max}$ . Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να μην έχει κλινική σημασία 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 μέτρια το CYP3A4 και την P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη είναι πιθανό να μην έχει κλινική σημασία 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 1,8 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,6 φορές αύξηση της  $C_{max}$  σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε 2 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,6 φορές αύξηση 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), που θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε 1,4 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,3 φορές αύξηση της μέσης  $C_{max}$ . Η αλληλεπίδραση με τη φλουκοναζόλη είναι πιθανό να μην έχει κλινική σημασία 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, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με ριβαροξαμπάνη.

#### Αντιπηκτικά

Μετά τη συνδυασμένη χορήγηση ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) με ριβαροξαμπάνη (10 mg εφάπαξ δόση) παρατηρήθηκε αθροιστική επίδραση στη δραστηριότητα έναντι του παράγοντα Χα χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων

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

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

Η κλοπιδογρέλη (δόση εφόδου 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg) δεν εμφάνισε

φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση του χρόνου ροής σε ένα υποσύνολο ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα του υποδοχέα GPIIb/IIIa.

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνήθως αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### SSRIs/SNRIs

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, υπάρχει πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχωρήγησης SSRIs ή SNRIs λόγω της αναφερόμενης επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Κατά τη συγχωρήγηση στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, παρατηρήθηκαν αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά μείζονος ή μη μείζονος κλινικά σχετικής 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 ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε τον χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (ενδέχεται να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν είναι επιθυμητό να εξεταστούν οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριβαροξαμπάνης κατά την μεταβατική περίοδο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Xa, PiCT και HepTest, καθώς οι δοκιμασίες αυτές δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντανakλούσαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν είναι επιθυμητό να ελεγχθούν οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της βαρφαρίνης κατά την μεταβατική περίοδο, η μέτρηση της INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C<sub>trough</sub> της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη ριβαροξαμπάνης), καθώς η δοκιμασία αυτή επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ βαρφαρίνης και ριβαροξαμπάνης.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε περίπου 50% μείωση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις των φαρμακοδυναμικών της επιδράσεων. Η συγχωρήγηση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. φαινοϋϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)] μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχωρήγηση ισχυρών επαγωγέων 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 αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει καμία κύρια ισομορφή του CYP, όπως το CYP3A4.

#### Εργαστηριακές παράμετροι

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

### **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 εγγενούς κινδύνου αιμορραγίας και των ενδείξεων ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται από τον πλακούντα, το Blomensy αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι 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 δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο γάλα. Ως εκ τούτου, το Blomensy 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 ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σχετικά με τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Η ριβαροξαμπάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνές) και ζάλη (συχνότητα: συχνές) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έχει αξιολογηθεί σε δεκατρείς βασικές μελέτες φάσης III (βλ. Πίνακα 1).

Συνολικά, 69.608 ενήλικοι ασθενείς σε δεκαεννέα μελέτες φάσης III και 488 παιδιατρικοί ασθενείς σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III εκτέθηκαν σε ριβαροξαμπάνη.

**Πίνακας 1: Αριθμός μελετηθέντων ασθενών, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε μελέτες φάσης III σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς**

| Ένδειξη                                                                                                                                           | Αριθμός ασθενών* | Συνολική ημερήσια δόση                                                                         | Μέγιστη διάρκεια θεραπείας |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής 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<br>Ημέρα 22 και εφεξής: 20 mg<br>Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg | 21 μήνες                   |

|                                                                                                                                                               |         |                                                                                                                                                                                            |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμνηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της συνήθους αντιπηκτικής αγωγής | 329     | Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως | 12 μήνες |
| Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή                                       | 7.750   | 20 mg                                                                                                                                                                                      | 41 μήνες |
| Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ                                                                                                  | 10.225  | 5 mg ή 10 mg αντίστοιχα, συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη                                                                                                        | 31 μήνες |
| Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ                                                                                                     | 18.244  | 5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο                                                                                                                                                    | 47 μήνες |
|                                                                                                                                                               | 3.256** | 5 mg συγχωρηγούμενα με ΑΣΟ                                                                                                                                                                 | 42 μήνες |

\* Ασθενείς που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης

\*\* Από τη μελέτη VOYAGER PAD

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

**Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών\* και αναιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς**

| Ένδειξη                                                                                                                                                       | Οποιαδήποτε αιμορραγία | Αναιμία                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής 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, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής                                                                                                               | 23% των ασθενών        | 1,6% των ασθενών        |
| Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμνηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της συνήθους αντιπηκτικής αγωγής | 39,5% των ασθενών      | 4,6% 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 αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ                                                                                                  | 22 ανά 100 έτη ασθενών | 1,4 ανά 100 έτη ασθενών |

|                                                           |                                       |                                          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ | 6,7 ανά 100 έτη ασθενών               | 0,15 ανά 100 έτη ασθενών**               |
|                                                           | 8,38 ανά 100 έτη ασθενών <sup>#</sup> | 0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** <sup>#</sup> |

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

\*\* Στη μελέτη COMPASS, η επίπτωση αναιμίας είναι χαμηλή, καθώς εφαρμόστηκε επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών

\*\*\* Εφαρμόστηκε επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών

# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με το MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

**Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικους ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου\* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς.**

| Συχνές                                                                        | Όχι συχνές                                                                                          | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες                                                                        | Μη γνωστές |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>                     |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
| Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)        | Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) <sup>A</sup> , θρομβοπενία |         |                                                                                     |            |
| <b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                   |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
|                                                                               | Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα                       |         | Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας (shock) |            |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                     |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
| Ζάλη, κεφαλαλγία                                                              | Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή                                                     |         |                                                                                     |            |
| <b>Διαταραχές του οφθαλμού</b>                                                |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
| Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα) |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                                                   |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |
|                                                                               | Ταχυκαρδία                                                                                          |         |                                                                                     |            |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                                   |                                                                                                     |         |                                                                                     |            |

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Υπόταση, αιμάτωμα                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| <b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Επίσταξη, αιμόπτυση                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         | Ηωσινοφιλική πνευμονία                                               |                                                                                                                                                 |
| <b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα <sup>A</sup> , διάρροια, έμετος <sup>A</sup>         | Ξηρό στόμα                                                                                                                            |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| <b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Αύξηση των τρανσαμινασών                                                                                                                                                                                                      | Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος <sup>A</sup> , αυξημένη γ-GT <sup>A</sup> | Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής κάκωσης) |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδέρια αιμορραγία.                                                                                            | Κνίδωση                                                                                                                               |                                                                                                                                                         | Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS |                                                                                                                                                 |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Άλγος σε άκρο <sup>A</sup>                                                                                                                                                                                                    | Αίμαρθρο                                                                                                                              | Αιμορραγία μυός                                                                                                                                         |                                                                      | Σύνδρομο διαμερίσματος δευτεροπαθές σε αιμορραγία                                                                                               |
| <b>Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος</b>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                 |
| Αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας και της μηνορραγίας <sup>B</sup> ), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, της αυξημένης ουρίας αίματος) |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                      | Νεφρική ανεπάρκεια / οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθής σε αιμορραγία ικανή να προκαλέσει υποάρδευση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά |

| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>                                                                                        |                                                                                          |                                      |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Πυρετός <sup>A</sup> , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης και της εξασθένησης)                 | Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένου αισθήματος κακουχίας)                            | Εντοπισμένο οίδημα <sup>A</sup>      |  |  |
| <b>Διερευνήσεις</b>                                                                                                                                 |                                                                                          |                                      |  |  |
|                                                                                                                                                     | Αυξημένη LDH <sup>A</sup> , αυξημένη λιπάση <sup>A</sup> , αυξημένη αμυλάση <sup>A</sup> |                                      |  |  |
| <b>Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση</b>                                                                                          |                                                                                          |                                      |  |  |
| Μετεγχειρητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και της αιμορραγίας τραύματος), θλάση, εκκρίσεις τραύματος <sup>A</sup> |                                                                                          | Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα <sup>Γ</sup> |  |  |

- A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος
- B: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής, καθώς είναι πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
- Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ (μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση)
- \* Σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση για τη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν αυξήθηκε και δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη αντίδραση μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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 μετααιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλ. επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής κοιλιακής ή αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα 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 σκόπιμο. 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 σε ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Κίνδυνος αιμορραγίας»). Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία μπορεί να ενταθεί και/ή να παραταθεί.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικό άλγος ή στηθάγχη. Για τη ριβαροξαμπάνη έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές δευτεροπαθείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποάρδευσης, ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Επομένως, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης κάθε ασθενή υπό αντιπηκτική θεραπεία.



### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ*

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο φάσης II και μία φάσης III ανοιχτής επισημάνσεως ελεγχόμενες από δραστικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του συγκριτικού φαρμάκου στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα 412 παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των ενηλίκων και συνεπώς σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, κεφαλαλγία (πολύ συχνές, 16,7%), πυρετός (πολύ συχνές, 11,7%), επίσταξη (πολύ συχνές, 11,2%), έμετος (πολύ συχνές, 10,7%), ταχυκαρδία (συχνές, 1,5%), αύξηση της χολερυθρίνης (συχνές, 1,5%) και αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (όχι συχνές, 0,7%) αναφέρθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σύμφωνα με τον ενήλικο πληθυσμό, μηννορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6% (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία, όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στον ενήλικο πληθυσμό, ήταν συχνή (4,6%) στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

### 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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

### **Υπερδοσολογία**

Σε ενήλικες, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τα παιδιά. Λόγω της περιορισμένης απορρόφησης αναμένεται ένα φαινόμενο ανώτατου ορίου/οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή μεγαλύτερες σε ενήλικες, ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις σε παιδιά.

Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης είναι διαθέσιμος για ενήλικες, αλλά δεν έχει καθιερωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος με δραστική ουσία andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας ριβαροξαμπάνης.

### Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί ανάλογα με την περίπτωση. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 έως 13 ώρες σε ενήλικες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στα παιδιά που εκτιμάται με τη χρήση προσεγγίσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης (popPK) είναι μικρότερος (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία 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 (συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής αναστολέα του παράγοντα Χα (andexanet alfa), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού

παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, υπάρχει επί του παρόντος πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa πρέπει να εξετάζεται και να τιτλοποιείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παροχής ιατρικών συμβουλών από έναν ειδικό σε θέματα διαταραχής πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καμία εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για όφελος ούτε εμπειρία από τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσσίνης σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στον άνθρωπο παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (τιμή r ίση με 0,98), εάν για τη μέτρηση χρησιμοποιείται η Νεοπλαστίνη. Άλλα αντιδραστήρια θα έδιναν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ανάγνωση της ένδειξης του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, επειδή η INR είναι βαθμονομημένη και επικυρωμένη μόνο για κουμαρίνες και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για την PT (Νεοπλαστίνη) 2-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλαδή κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 s και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 s. Στο κατώτατο σημείο συγκέντρωσης (8-16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια για 15 mg δύο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 s και για 20 mg άπαξ ημερησίως (18-30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 s.

Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για την PT (Νεοπλαστίνη) 1-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλαδή κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 s και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 s. Στο κατώτατο σημείο συγκέντρωσης (16-36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 s και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 s.

Σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη σχετικά με την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα ( $n = 22$ ), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) δύο διαφορετικών τύπων PCC, 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 PT Νεοπλαστίνης κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο εντός 30 λεπτών, σε σύγκριση με τις μειώσεις κατά περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Αντίθετα, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή των μεταβολών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από ότι το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στη συνήθη κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένους ποσοτικούς προσδιορισμούς του αντι-παράγοντα Xa (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι χρόνοι PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), aPTT και ο προσδιορισμός του anti-Xa (με βαθμονομημένο ποσοτικό προσδιορισμό) παρουσιάζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων anti-Xa και πλάσματος είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να προκύψουν μεμονωμένες αποκλίσεις με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές anti-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Δεν υπάρχει ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρούνται με βαθμονομημένους ποσοτικούς προσδιορισμούς του αντι-παράγοντα Xa σε  $\mu\text{g/l}$  (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά). Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ο έλεγχος anti-Xa χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά. Δεν έχει καθοριστεί κατώτατο όριο για την αποτελεσματικότητα ή τα επεισόδια ασφαλείας.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή*

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14 264 ασθενείς έλαβαν είτε 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) είτε βαρφαρίνη τιτλοδοτημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες.

Το 34,9% των ασθενών έλαβαν ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 11,4% έλαβαν αντιαρρυθμικά κατηγορίας III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό κατά το πρωτόκολλο για τη θεραπεία, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή σημειώθηκε σε 188 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη (1,71% ανά έτος) και 241 με βαρφαρίνη (2,16% ανά έτος) (HR 0,79, 95% ΔΕ, 0,66-0,96,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα). Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με την πρόθεση για θεραπεία (ITT), πρωτεύοντα επεισόδια εμφανίστηκαν σε 269 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη (2,12% ανά έτος) και 306 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη (2,42% ανά έτος) (HR 0,88, 95% ΔΕ, 0,74-1,03,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα,  $p = 0,117$  για ανωτερότητα). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως εξετάστηκαν με ιεραρχική σειρά στην ανάλυση ITT, εμφανίζονται στον Πίνακα 4. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο 55% του χρόνου (διάμεσος, 58%, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 43 έως 71). Η δράση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε σε επίπεδο κέντρου TTR (χρόνου εντός του εύρους για την INR στόχο 2,0-3,0) στα ισομεγέθη τεταρτημόρια ( $p = 0,74$  για αλληλεπίδραση). Στο

υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου (HR) με ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95% ΔΕ, 0,49–1,12).

Οι συχνότητες επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφαλείας (μείζονα και μη μείζονα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF**

| Πληθυσμός μελέτης                                                                                                       | Αναλύσεις αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την Πρόθεση για Θεραπεία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή                                        |                                                                                                                           |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Δόση θεραπείας                                                                                                          | Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών) | Βαρφαρίνη τιτλοδοτημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών) | Αναλογία κινδύνου HR (95% ΔΕ) τιμή p, έλεγχος για ανωτερότητα |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ                                                      | 269<br>(2,12)                                                                                                                                          | 306<br>(2,42)                                                                                                             | 0,88<br>(0,74–1,03)<br>0,117                                  |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ και θάνατος από αγγειακά αίτια                          | 572<br>(4,51)                                                                                                                                          | 609<br>(4,81)                                                                                                             | 0,94<br>(0,84–1,05)<br>0,265                                  |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ, θάνατος από αγγειακά αίτια και έμφραγμα του μυοκαρδίου | 659<br>(5,24)                                                                                                                                          | 709<br>(5,65)                                                                                                             | 0,93<br>(0,83–1,03)<br>0,158                                  |
| Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο                                                                                           | 253<br>(1,99)                                                                                                                                          | 281<br>(2,22)                                                                                                             | 0,90<br>(0,76–1,07)<br>0,221                                  |
| Συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ                                                                                        | 20<br>(0,16)                                                                                                                                           | 27<br>(0,21)                                                                                                              | 0,74<br>(0,42–1,32)<br>0,308                                  |
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου                                                                                                 | 130<br>(1,02)                                                                                                                                          | 142<br>(1,11)                                                                                                             | 0,91<br>(0,72–1,16)<br>0,464                                  |

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφαλείας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF**

| Πληθυσμός μελέτης | Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή <sup>a)</sup> |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
|-------------------|----------------------------------------------------------|

| <b>Δόση θεραπείας</b>                                                                                     | <b>Ριβαροξαμπάνη<br/>20 mg άπαξ<br/>ημερησίως (15 mg<br/>άπαξ ημερησίως σε<br/>ασθενείς με μέτρια<br/>νεφρική<br/>δυσλειτουργία)</b><br><br><b>Συχνότητα εμφάνισης<br/>επεισοδίων (100 έτη<br/>ασθενών)</b> | <b>Βαρφαρίνη<br/>τιτλοδοτημένη σε<br/>INR-στόχο 2,5<br/>(θεραπευτικό εύρος<br/>2,0 έως 3,0)</b><br><br><b>Συχνότητα<br/>εμφάνισης<br/>επεισοδίων (100 έτη<br/>ασθενών)</b> | <b>Αναλογία κινδύνου<br/>HR (95% ΔΕ)<br/>τιμή p</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Μείζονα και μη<br>μείζονα κλινικά<br>σημαντικά<br>αιμορραγικά επεισόδια                                   | 1.475<br>(14,91)                                                                                                                                                                                            | 1.449<br>(14,52)                                                                                                                                                           | 1,03 (0,96–1,11)<br>0,442                           |
| Μείζονα αιμορραγικά<br>επεισόδια                                                                          | 395<br>(3,60)                                                                                                                                                                                               | 386<br>(3,45)                                                                                                                                                              | 1,04 (0,90–1,20)<br>0,576                           |
| Θάνατος λόγω<br>αιμορραγίας*                                                                              | 27<br>(0,24)                                                                                                                                                                                                | 55<br>(0,48)                                                                                                                                                               | 0,50 (0,31–0,79)<br>0,003                           |
| Αιμορραγία<br>ζωτικών οργάνων*                                                                            | 91<br>(0,82)                                                                                                                                                                                                | 133<br>(1,18)                                                                                                                                                              | 0,69 (0,53–0,91)<br>0,007                           |
| Ενδοκρανιακή<br>αιμορραγία*                                                                               | 55<br>(0,49)                                                                                                                                                                                                | 84<br>(0,74)                                                                                                                                                               | 0,67 (0,47–0,93)<br>0,019                           |
| Πτώση<br>αιμοσφαιρίνης*                                                                                   | 305<br>(2,77)                                                                                                                                                                                               | 254<br>(2,26)                                                                                                                                                              | 1,22 (1,03–1,44)<br>0,019                           |
| Μετάγγιση 2 ή<br>περισσότερων<br>μονάδων<br>συμπυκνωμένων<br>ερυθρών<br>αιμοσφαιρίων ή<br>ολικού αίματος* | 183<br>(1,65)                                                                                                                                                                                               | 149<br>(1,32)                                                                                                                                                              | 1,25 (1,01–1,55)<br>0,044                           |
| Μη μείζονα<br>κλινικά σημαντικά<br>αιμορραγικά<br>επεισόδια                                               | 1.185<br>(11,80)                                                                                                                                                                                            | 1.151<br>(11,37)                                                                                                                                                           | 1,04 (0,96–1,13)<br>0,345                           |
| Θνησιμότητα<br>οποιασδήποτε<br>αιτιολογίας                                                                | 208<br>(1,87)                                                                                                                                                                                               | 250<br>(2,21)                                                                                                                                                              | 0,85 (0,70–1,02)<br>0,073                           |

α) Πληθυσμός ασφαλείας, σε θεραπεία

\* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπρόσθετα της μελέτης φάσης III ROCKET AF, διεξήχθη μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική μη παρεμβατική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XANTUS), με κεντρική αξιολόγηση των εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της μείζονος αιμορραγίας. 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή συμπεριλήφθηκαν για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην κλινική πρακτική. Η μέση τιμή της βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> ήταν 1,9 και της βαθμολογίας HAS-BLED ήταν 2,0 στη μελέτη XANTUS, σε σύγκριση με μια μέση τιμή CHADS<sub>2</sub> και HAS-BLED 3,5 και 2,8 στη μελέτη ROCKET AF, αντίστοιχα. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 έτη ασθενών και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 έτη ασθενών. Αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 έτη ασθενών.

Αυτές οι παρατηρήσεις στην κλινική πρακτική συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 162.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 έτη ασθενών. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών 0,43 (95% CI 0,31 – 0,59) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 1,04 (95% CI 0,65 – 1,66) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,41 (95% CI 0,31 – 0,53) για αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

#### *Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή*

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων (X-VERT) διεξήχθη σε 1.504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά καθώς και με προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που είχαν προγραμματιστεί για καρδιομετατροπή, για να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με τη δοσοπροσαρμοσμένο ABK (τυχαιοποιημένα 2:1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές καθοδηγούμενης από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιομετατροπής (προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή 1-5 ημέρες) ή συμβατικής καρδιομετατροπής (προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή τουλάχιστον τρεις εβδομάδες). Η κύρια έκβαση της αποτελεσματικότητας (όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και καρδιαγγειακός θάνατος) εμφανίστηκε σε 5 (0,5%) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα του ABK (n = 492, RR 0,50, 95% ΔΕ 0,15-1,73, τροποποιημένος πληθυσμός ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγία) εμφανίστηκε σε 6 (0,6%) και 4 (0,8%) ασθενείς στις ομάδες ριβαροξαμπάνης (n = 988) και ABK (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95% ΔΕ 0,21-2,67, πληθυσμός ασφάλειας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ριβαροξαμπάνη και ABK σε συνθήκες καρδιομετατροπής.

*Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης*  
Μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης για πρωτοπαθή αθηρωματική νόσο για τη σύγκριση της ασφάλειας δύο σχημάτων ριβαροξαμπάνης και ενός σχήματος ABK. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ) αποκλείστηκαν.

Η ομάδα 1 έλαβε ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως (10 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) συν αναστολέα P2Y<sub>12</sub>. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y<sub>12</sub>] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ΑΣΟ]) για 1, 6 ή 12 μήνες και στη συνέχεια ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ΑΣΟ. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση ABK συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες και στη συνέχεια προσαρμοσμένη δόση ABK συν χαμηλή δόση ΑΣΟ. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας, τα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια, εμφανίστηκε σε 109 (15,7%), 117 (16,6%) και 167 (24,0%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα (HR 0,59, 95% ΔΕ 0,47-0,76, p < 0,001 και HR 0,63, 95% ΔΕ 0,50-0,80, p < 0,001, αντίστοιχα). Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (σύνθετο σημείο καρδιαγγειακών επεισοδίων, καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9%), 36 (5,1%) και 36 (5,2%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα θεραπευτικά σχήματα ριβαροξαμπάνης παρουσίασε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το σχήμα ABK σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης PIONEER AF-PCI ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

#### *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 την πρόληψη της υποτροπής.

Πάνω από 12 800 ασθενείς μελετήθηκαν σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπλέον διεξήχθη μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως 21 μήνες.

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

Για την αρχική θεραπεία οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία ΠΕ για τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.

Για την αρχική θεραπεία οξείας ΠΕ διάρκειας 3 εβδομάδων χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Τόσο στη μελέτη Einstein DVT όσο και στη μελέτη Einstein PE, το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα περιελάμβανε ενοξαπαρίνη που χορηγήθηκε για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ έως ότου ο PT/INR βρεθεί στο θεραπευτικό εύρος ( $\geq 2,0$ ). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης ώστε να διατηρηθούν οι τιμές 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 ΕΒΦΘ και 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, PE και Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση της αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ που ορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή της θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, της μη θανατηφόρου ΠΕ και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ που ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής μελετήθηκαν για την πρόληψη θανατηφόρας ΠΕ ή μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική θεραπεία θεραπευτικής δόσης. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 12 μήνες ανάλογα με την εξατομοκευμένη ημερομηνία τυχαιοποίησης (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος άπαξ ημερησίως.

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

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη κατάδειχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη από την ενοξαπαρίνη/ABK για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ( $p < 0,0001$  (έλεγχος μη κατωτερότητας), αναλογία κινδύνου (HR): 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (έλεγχος για

ανωτερότητα)]. Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,67 (95% ΔΕ: 0,47–0,95), ονομαστική τιμή  $p = 0,027$ ) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών και στο 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/ABK, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου κέντρου TTR (χρόνος εντός του εύρους για την INR στόχο 2,0–3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και της συχνότητας εμφάνισης της υποτροπής ΦΘΕ ( $p = 0,932$  για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η HR με ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% ΔΕ: 0,35–1,35).

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

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

| Πληθυσμός μελέτης                                          | 3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση |                                                                |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Δόση και διάρκεια θεραπείας                                | Ριβαροξαμπάνη <sup>α)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες<br>N = 1.731       | Ενοξαπαρίνη /ABK <sup>β)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες<br>N = 1.718 |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ *                                | 36<br>(2,1%)                                                      | 51<br>(3,0%)                                                   |
| Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ                                   | 20<br>(1,2%)                                                      | 18<br>(1,0%)                                                   |
| Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ                                 | 14<br>(0,8%)                                                      | 28<br>(1,6%)                                                   |
| Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ                                   | 1<br>(0,1%)                                                       | 0                                                              |
| Θανατηφόρος ΠΕ/θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί | 4<br>(0,2%)                                                       | 6<br>(0,3%)                                                    |
| Μείζονα ή κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία            | 139<br>(8,1%)                                                     | 138<br>(8,1%)                                                  |
| Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια                              | 14<br>(0,8%)                                                      | 20<br>(1,2%)                                                   |

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, επικαλυπτόμενη και ακολουθούμενη από ABK

\*  $p < 0,0001$  (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένη HR 2,0), HR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (ανωτερότητα)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7), η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη από την ενοξαπαρίνη/ABK για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ( $p = 0,0026$  (έλεγχος μη κατωτερότητας), HR: 1,123 (0,749–1,684)]. Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% ΔΕ: 0,633–1,139), ονομαστική τιμή  $p = 0,275$ ). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο στο 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και στο 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες με προβλεπόμενη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/ABK, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου κέντρου TTR (χρόνος εντός του εύρους για την INR στόχο 2,0–3,0) στα ισομεγέθη τριτημόρια και της συχνότητας εμφάνισης της υποτροπής ΦΘΕ ( $p = 0,082$  για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η HR με ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% ΔΕ: 0,277–1,484).



Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη [10,3% (249/2412)] από ό,τι στην ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/ABK [11,4% (274/2405)]. Η επίπτωση της δευτερεύουσας έκβασης ασφάλειας (μείζονα 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 HR 0,493 (95% ΔΕ: 0,308–0,789).

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein PE**

| Πληθυσμός μελέτης                                            | 4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΠΕ                  |                                                               |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Δόση και διάρκεια θεραπείας                                  | Ριβαροξαμπάνη <sup>a)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες N = 2.419 | Ενοξαπαρίνη/ABK <sup>b)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες<br>N = 2.413 |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ *                                  | 50<br>(2,1%)                                             | 44<br>(1,8%)                                                  |
| Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ                                     | 23<br>(1,0%)                                             | 20<br>(0,8%)                                                  |
| Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ                                   | 18<br>(0,7%)                                             | 17<br>(0,7%)                                                  |
| Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ                                     | 0                                                        | 2<br>( $< 0,1\%$ )                                            |
| Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΠΕ | 11<br>(0,5%)                                             | 7<br>(0,3%)                                                   |
| Μείζονα ή κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία              | 249<br>(10,3%)                                           | 274<br>(11,4%)                                                |
| Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια                                | 26<br>(1,1%)                                             | 52<br>(2,2%)                                                  |

a) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20 mg άπαξ ημερησίως

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

\*  $p < 0,0026$  (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένη HR 2,0), HR: 1,123 (0,749–1,684)

Πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των εκβάσεων των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών φάσης III Einstein DVT και Einstein PE**

| Πληθυσμός μελέτης                                          | 8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ              |                                                               |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Δόση και διάρκεια θεραπείας                                | Ριβαροξαμπάνη <sup>a)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες<br>N = 4.150 | Ενοξαπαρίνη/ABK <sup>b)</sup><br>3, 6 ή 12 μήνες<br>N = 4.131 |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*                                 | 86<br>(2,1%)                                                | 95<br>(2,3%)                                                  |
| Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ                                   | 43<br>(1,0%)                                                | 38<br>(0,9%)                                                  |
| Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ                                 | 32<br>(0,8%)                                                | 45<br>(1,1%)                                                  |
| Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ                                   | 1<br>( $< 0,1\%$ )                                          | 2<br>( $< 0,1\%$ )                                            |
| Θανατηφόρος ΠΕ/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΠΕ | 15<br>(0,4%)                                                | 13<br>(0,3%)                                                  |
| Μείζονα ή κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία            | 388<br>(9,4%)                                               | 412<br>(10,0%)                                                |

|                               |              |              |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια | 40<br>(1,0%) | 72<br>(1,7%) |
|-------------------------------|--------------|--------------|

- a) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια 20 mg άπαξ ημερησίως  
b) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, επικαλυπτόμενη και ακολουθούμενη από ABK  
\*  $p < 0,0001$  (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένη HR 1,75), HR: 0,886 (0,661–1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) της συγκεντρωτικής ανάλυσης αναφέρθηκε με HR 0,771 [(95% ΔΕ: 0,614–0,967), ονομαστική τιμή  $p = 0,0244$ ].

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) υπήρξε μη σημαντικό αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (μείζονα ή κλινικά σημαντικά μη μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) έδειξε υψηλότερα ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάση III Einstein Extension**

| Πληθυσμός μελέτης                                          | 1.197 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής |                                             |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Δόση και διάρκεια θεραπείας                                | Ριβαροξαμπάνη <sup>a)</sup><br>6 ή 12 μήνες<br>N = 602                                    | Εικονικό φάρμακο<br>6 ή 12 μήνες<br>N = 594 |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ *                                | 8<br>(1,3%)                                                                               | 42<br>(7,1%)                                |
| Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ                                   | 2<br>(0,3%)                                                                               | 13<br>(2,2%)                                |
| Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ                                 | 5<br>(0,8%)                                                                               | 31<br>(5,2%)                                |
| Θανατηφόρος ΠΕ/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΠΕ | 1<br>(0,2%)                                                                               | 1<br>(0,2%)                                 |
| Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια                              | 4<br>(0,7%)                                                                               | 0<br>(0,0%)                                 |
| Κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία                      | 32<br>(5,4%)                                                                              | 7<br>(1,2%)                                 |

- a) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως  
\*  $p < 0,0001$  (ανωτερότητα), HR: 0,185 (0,087–0,393)

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

**Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάση III Einstein Choice**

| Πληθυσμός μελέτης | 3.396 ασθενείς συνέχισαν την πρόληψη της υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής |                                     |                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Δόση θεραπείας    | Ριβαροξαμπάνη 20 mg od<br>N = 1.107                                       | Ριβαροξαμπάνη 10 mg od<br>N = 1.127 | ΑΣΟ 100 mg od<br>N = 1.131 |

| Διάρκεια διάρκειας θεραπείας [διατεταρτημοριακό εύρος]                                      | 349 [189-362] ημέρες | 353 [190-362] ημέρες | 350 [186-362] ημέρες |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ                                                                   | 17 (1,5%)*           | 13 (1,2%)*<br>*      | 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 δεν μπορεί να αποκλειστεί η ΠΕ                                  | 2 (0,2%)             | 0                    | 2 (0,2%)             |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, ΕΜ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ | 19 (1,7%)            | 18 (1,6%)            | 56 (5,0%)            |
| Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια                                                               | 6 (0,5%)             | 5 (0,4%)             | 3 (0,3%)             |
| Κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία                                                       | 30 (2,7%)            | 22 (2,0%)            | 20 (1,8%)            |
| Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή σοβαρή αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)                       | 23 (2,1%)+           | 17 (1,5%)++          | 53 (4,7%)            |

\* $p < 0,001$  (ανωτερότητα) 20 mg ριβαροξαμπάνης od (άπαξ ημερησίως) έναντι 100 mg ΑΣΟ od, HR = 0,34 (0,20-0,59)

\*\* $p < 0,001$  (ανωτερότητα) 10 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως έναντι 100 mg ΑΣΟ άπαξ ημερησίως, HR = 0,26 (0,14-0,47)

+20 mg ριβαροξαμπάνης od έναντι 100 mg ΑΣΟ od, HR = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (ονομαστική)

++10 mg ριβαροξαμπάνης od έναντι 100 mg ΑΣΟ od, HR = 0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος φάσης III EINSTEIN, διεξήχθη μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XALIA) με κεντρική αξιολόγηση των εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπής ΦΘΕ, της μείζονος αιμορραγίας και του θανάτου. 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ συμπεριλήφθηκαν για να διερευνηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την συνήθη αντιπηκτική θεραπεία στην κλινική πρακτική. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, υποτροπής ΦΘΕ και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, ο καρκίνος και η νεφρική δυσλειτουργία. Χρησιμοποιήθηκε μια προκαθορισμένη διαστρωματοποιημένη ανάλυση με βάση τη βαθμολογία προτίμησης για την προσαρμογή των μετρούμενων αρχικών διαφορών, αλλά η συγχυτική επίδραση μπορεί, παρά το γεγονός αυτό, να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι προσαρμοσμένες τιμές HR μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και της συνήθους θεραπείας για μείζονα αιμορραγία, υποτροπή ΦΘΕ και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 0,77 (95% ΔΕ 0,40 – 1,50), 0,91 (95% ΔΕ 0,54 – 1,54) και 0,51 (95% ΔΕ 0,24 – 1,07), αντίστοιχα.

Αυτά τα αποτελέσματα στην κλινική πρακτική συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική, μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών για συμπτωματική/κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/θρομβοεμβολικά επεισόδια που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών 0,31 (95% CI 0,23 – 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 – 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 – 0,74) για αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54)

για άλλες αιμορραγίες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

*Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΠΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς*

Συνολικά 727 παιδιά με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων τα 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες. Η προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών οδήγησε σε έκθεση σε ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως, όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης ΙΙΙ (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη φάσης ΙΙΙ EINSTEIN Junior ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ.

Συμμετείχαν 276 παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών, 101 παιδιά ηλικίας 6 έως < 12 ετών, 69 παιδιά ηλικίας 2 έως < 6 ετών και 54 παιδιά ηλικίας < 2 ετών.

Ο δείκτης ΦΘΕ ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE, 90/335 ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση και θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων (CVST, 74/335 ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), είτε ως όλες οι άλλες, συμπεριλαμβανομένων των ΕΒΦΘ και ΠΕ (μη-CVC-VTE, 171/335 ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης, 85/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση του δείκτη θρόμβωσης σε παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν μη-CVC-VTE σε 211 (76,4%), σε παιδιά ηλικίας 6 έως < 12 ετών και ηλικίας 2 έως < 6 ετών ήταν CVST σε 48 (47,5%) και 35 (50,7%), αντίστοιχα, και σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών ήταν CVC-VTE σε 37 (68,5%). Δεν υπήρχαν παιδιά < 6 μηνών με CVST στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. 22 από τους ασθενείς με CVST είχαν λοίμωξη του ΚΝΣ (13 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 9 ασθενείς στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου).

Η ΦΘΕ προκλήθηκε από εμμένοντες, παροδικούς ή τόσο εμμένοντες όσο και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6%) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξη για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε στην ομάδα σύγκρισης (ηπαρίνες, ABK) για την κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης διάρκειας 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία ελήφθη κατά την έναρξη, επαναλήφθηκε, εφόσον ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης θα μπορούσε να διακοπεί σε αυτό το σημείο ή, κατά την κρίση του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση της αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ. Η κύρια έκβαση ασφάλειας ήταν η σύνθετη μείζονα αιμορραγία και κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κρίθηκαν κεντρικά από ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη ως προς την εκχώρηση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας παρουσιάζονται στους πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Υποτροπές ΦΘΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου σε 5 από τους 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από τους 329 ασθενείς (3%) που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από τους 162 ασθενείς (1,9%) που έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου σε 7 από τους 165 ασθενείς. Η ομαλοποίηση του θρομβωτικού φορτίου στην επαναληπτική απεικόνιση συνέβη σε 128 από τους 335 ασθενείς με θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 43 από τους 165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης. Τα ευρήματα αυτά ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρξαν 119 (36,2%) παιδιά με αιμορραγία οφειλόμενη στη θεραπεία στην ομάδα της

ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8%) παιδιά στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου.

**Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας**

| Συμβάν                                                                                                    | Ριβαροξαμπάνη<br>N = 335*            | Φάρμακο σύγκρισης<br>N = 165*     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Υποτροπή ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)                                                           | 4<br>(1,2%, 95% ΔΕ 0,4% – 3,0%)      | 5<br>(3,0%, 95% ΔΕ 1,2%-6,6%)     |
| Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση στην επαναληπτική απεικόνιση                | 5<br>(1,5%, 95% ΔΕ 0,6% – 3,4%)      | 6<br>(3,6%, 95% ΔΕ 1,6%-7,6%)     |
| Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία αλλαγή στην επαναληπτική απεικόνιση | 21<br>(6,3%, 95% ΔΕ 4,0% – 9,2%)     | 19<br>(11,5%, 95% ΔΕ 7,3%-17,4%)  |
| Κανονικοποίηση σε επαναληπτική απεικόνιση                                                                 | 128<br>(38,2%, 95% ΔΕ 33,0% – 43,5%) | 43<br>(26,1%, 95% ΔΕ 19,8%-33,0%) |
| Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + μείζονα αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)                           | 4<br>(1,2%, 95% ΔΕ 0,4%-3,0%)        | 7<br>(4,2%, 95% ΔΕ 2,0% – 8,4%)   |
| Θανατηφόρος ή μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή                                                            | 1<br>(0,3%, 95% ΔΕ 0,0%-1,6%)        | 1<br>(0,6%, 95% ΔΕ 0,0%-3,1%)     |

\* FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν

**Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας**

|                                                              | Ριβαροξαμπάνη<br>N = 329*      | Φάρμακο σύγκρισης<br>N = 162* |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Σύνθετο: Μείζονα αιμορραγία + CRNMB (κύρια έκβαση ασφάλειας) | 10<br>(3,0%, 95% ΔΕ 1,6%-5,5%) | 3<br>(1,9%, 95% ΔΕ 0,5%-5,3%) |
| Μείζονα αιμορραγία                                           | 0<br>(0,0%, 95% ΔΕ 0,0%-1,1%)  | 2<br>(1,2%, 95% ΔΕ 0,2%-4,3%) |
| Οποιοσδήποτε οφειλόμενες στη θεραπεία αιμορραγίες            | 119 (36,2%)                    | 45 (27,8%)                    |

\* SAF = σύνολο ανάλυσης ασφάλειας, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης

Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με ΦΘΕ και του πληθυσμού ενηλίκων με ΦΘΕ/ΠΕ, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΦΘΕ σε σύγκριση με τον πληθυσμό ενηλίκων με ΕΒΦΘ/ΠΕ.

#### Ασθενείς με τριπλά θετικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλή αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένους με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και με υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια (θετικοί και για τους 3 αντιφωσfolιπιδικούς ελέγχους: αντιπηκτικός λύκος, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα έναντι της βήτα 2-γλυκοπρωτεΐνης Ι). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω ενός σημαντικά μεγάλου αριθμού επεισοδίων μεταξύ των ασθενών 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 (CrCl) < 50 ml/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Δεν

αναφέρθηκαν επεισόδια σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη. Μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε 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 απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

##### Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν από ενήλικες.

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 των δισκίων 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από τις συνθήκες νηστείας/σίτισης. Η λήψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την  $C_{max}$  της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και των 10 mg.

Λόγω του μειωμένου βαθμού απορρόφησης η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg σε συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66%. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή παρατηρήθηκε αύξηση της μέσης AUC κατά 39% σε σύγκριση με τη λήψη δισκίων υπό συνθήκες νηστείας, γεγονός που υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η ριβαροξαμπάνη 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως σε κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητα, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με την αύξηση της δόσης.

Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σύστημα. Αναφέρθηκε μία μείωση της AUC και της  $C_{max}$  κατά 29% και 56% σε σύγκριση με το δισκίο, όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η έκθεση μειώνεται περαιτέρω όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο, ή στο ανιόν κόλον. Επομένως, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση σε ριβαροξαμπάνη.

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν το δισκίο ή το πόσιμο εναιώρημα ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σίτιση ή την πρόσληψη τροφής και με μια συνήθης μερίδα υγρού για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά την από στόματος χορήγηση ως δισκίο ή κοκκία για το σκεύασμα του πόσιμου εναιωρήματος στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στο εύρος της απορρόφησης μεταξύ του δισκίου και των κοκκίων για το σκεύασμα πόσιμου εναιωρήματος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, οπότε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης στα παιδιά είναι άγνωστη. Διαπιστώθηκε μείωση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας για αυξανόμενες δόσεις (σε mg/kg σωματικού βάρους), γεγονός που υποδηλώνει

περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμη και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή. Τα δισκία Blomensy 15 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στους ενήλικες είναι υψηλή, περίπου 92% έως 95%, με τη λευκωματίνη του ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό δέσμευσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος με  $V_{ss}$  περίπου 50 λίτρα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δέσμευση της ριβαροξαμπάνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Το  $V_{ss}$  που εκτιμήθηκε μέσω πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης σε παιδιά (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 l για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Στους ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποδόμηση, με το μισό να αποβάλλεται στη συνέχεια μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό να αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης. Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω των CYP3A4, CYP2J2 και ανεξάρτητων από το CYP μηχανισμών. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετασχηματισμού. Βάσει *in vitro* ερευνών, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και BCRP (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, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από στόματος χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα και με τελικούς χρόνους ημίσειας ζωής 11 έως 13 ώρες σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μεταβολισμού ειδικά για παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η CL που εκτιμήθηκε μέσω πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης σε παιδιά (εύρος ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά την από στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 8 l για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές για τους χρόνους ημιζωής διάθεσης ( $t_{1/2}$ ) που εκτιμήθηκαν μέσω πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης μειώνονται με τη μείωση της ηλικίας και κυμαίνονταν από 4,2 ώρες στους εφήβους έως περίπου 3 ώρες στα παιδιά ηλικίας 2-12 ετών έως 1,9 και 1,6 ώρες στα παιδιά ηλικίας 0,5- < 2 ετών και κάτω των 0,5 ετών, αντίστοιχα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Φύλο

Σε ενήλικες, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση σε ριβαροξαμπάνη μεταξύ αρσενικών και θηλυκών παιδιών.

##### Ηλικιωμένοι

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

#### *Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού βάρους*

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

Στα παιδιά, η ριβαροξαμπάνη χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετική επίδραση του ελλιπούς βάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση σε ριβαροξαμπάνη στα παιδιά.

#### *Διαφυλετικές διαφορές*

Στους ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών, όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφυλετικές διαφορές στην έκθεση σε ριβαροξαμπάνη μεταξύ των παιδιών από την Ιαπωνία, την Κίνα ή την Ασία εκτός Ιαπωνίας και Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Οι κίρρωτικοί ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας A κατά Child Pugh) παρουσίασαν μόνο μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης (1,2 φορές αύξηση της AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή της ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Οι ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήταν πιο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Το Blomensy αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με θρομβοπάθεια και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Στους ενήλικες, υπήρξε αύξηση της έκθεσης σε ριβαροξαμπάνη που συσχετίστηκε με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια 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 των πρωτεϊνών του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Το Blomensy πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ή άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς*

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ 20 mg άπαξ ημερησίως, η



γεωμετρική μέση συγκέντρωση (διάστημα πρόβλεψης 90%) 2-4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης) ήταν 215 (22-535) και 32 (6-239) µg/l, αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ΦΘΕ που έλαβαν ριβαροξαμπάνη προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος, το οποίο οδηγεί σε έκθεση παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων ασθενών με ΕΒΦΘ που έλαβαν δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των συγκεντρώσεων (διάστημα 90%) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσωπεύουν περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης συνοψίζονται στον πίνακα 13.

**Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία [γεωμετρικός μέσος όρος (διάστημα 90%)] των συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (µg/l) ανά δοσολογικό σχήμα και ηλικία**

| Χρονικά διαστήματα |          |                        |          |                            |          |                        |          |                               |
|--------------------|----------|------------------------|----------|----------------------------|----------|------------------------|----------|-------------------------------|
| <b>od</b>          | <b>N</b> | <b>12-&lt; 18 ετών</b> | <b>N</b> | <b>6-&lt; 12 ετών</b>      |          |                        |          |                               |
| 2,5-4 ώρες μετά    | 171      | 241,5<br>(105-484)     | 24       | 229,7<br>(91,5-777)        |          |                        |          |                               |
| 20-24 ώρες μετά    | 151      | 20,6<br>(5,69-66,5)    | 24       | 15,9<br>(3,42-45,5)        |          |                        |          |                               |
| <b>bid</b>         | <b>N</b> | <b>6-&lt; 12 ετών</b>  | <b>N</b> | <b>2-&lt; 6 ετών</b>       | <b>N</b> | <b>0,5-&lt; 2 ετών</b> |          |                               |
| 2,5-4 ώρες μετά    | 36       | 145,4<br>(46,0-343)    | 38       | 171,8<br>(70,7-438)        | 2        | n.c.                   |          |                               |
| 10-16 ώρες μετά    | 33       | 26,0<br>(7,99-94,9)    | 37       | 22,2<br>(0,25-127)         | 3        | 10,7<br>(n.c.-n.c.)    |          |                               |
| <b>tid</b>         | <b>N</b> | <b>2-&lt; 6 ετών</b>   | <b>N</b> | <b>Γέννηση-&lt; 2 ετών</b> | <b>N</b> | <b>0.5-&lt; 2 ετών</b> | <b>N</b> | <b>Γέννηση-&lt; 0,5 έτους</b> |
| 0,5-3 ώρες μετά    | 5        | 164,7<br>(108-283)     | 25       | 111,2<br>(22,9-320)        | 13       | 114,3<br>(22,9-346)    | 12       | 108,0<br>(19,2-320)           |
| 7-8 ώρες μετά      | 5        | 33,2 (18,7-99,7)       | 23       | 18,7<br>(10,1-36,5)        | 12       | 21,4<br>(10,5-65,6)    | 11       | 16,1<br>(1,03-33,6)           |

od = άπαξ ημερησίως, bid = δύο φορές ημερησίως, tid = τρεις φορές ημερησίως, n.c. = δεν υπολογίστηκε

Οι τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικού προσδιορισμού (LLOQ) αντικαταστάθηκαν από το 1/2 LLOQ για τον υπολογισμό των στατιστικών στοιχείων (LLOQ = 0,5 µg/l).

#### Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων καταληκτικών σημείων PD (αναστολή του παράγοντα Χα, PT, aPTT, Heptest) έχει αξιολογηθεί μετά 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  $E_{max}$ . Για τον PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής περιγράφει γενικά καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διάφορα αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε ο PT Νεοπλαστίνης, η αρχική τιμή του PT ήταν περίπου 13 s και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 µg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στις φάσεις II και III ήταν σύμφωνα με τα δεδομένα που είχαν τεκμηριωθεί σε υγιή άτομα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί στην ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

## **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. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα που σχετίζεται με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος παρατηρήθηκε εμβρυϊκή-νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλές ανοιχτόχρωμες ηπατικές κηλίδες) και αυξημένη επίπτωση κοινών διαμαρτιών καθώς και μεταβολών του πλακούντα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως και 3 μηνών, ξεκινώντας από την 4η ημέρα μετά τη γέννηση, και έδειξε μη σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ειδικής τοξικότητας για τα όργανα-στόχους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **Κατάλογος εκδόχων**

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Μαγνήσιο στεατικό  
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη:  
Υπρομελλόζη 3 cPs (E464),  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521),  
Τάλκης (E553 b),  
Τιτανίου διοξείδιο (E171),  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)]

### **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά σε νερό ή πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

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

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

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

28, 42, 98 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες από OPA/Al/PVC//Al συσκευασμένες σε πτυσσόμενο χάρτινο κουτί.

Μια κυψέλη περιέχει 10 ή 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανάλογα με το μέγεθος της συσκευασίας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

#### **Θρυμματισμός δισκίων**

Το Blomensy μπορεί να θρυμματιστεί και να εναιωρηθεί σε 50 ml νερού και να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστρικού σωλήνα σίτισης, αφού επιβεβαιωθεί η γαστρική τοποθέτηση του σωλήνα. Στη συνέχεια, ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης απομακρυσμένα από το στομάχι, πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε μειωμένη έκθεση στη δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου Blomensy 15 mg ή 20 mg, η δόση πρέπει στη συνέχεια να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Βουδαπέστη  
Ουγγαρία

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

36205/11-04-2023

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Απριλίου 2023

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

11/07/2024