

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Blomensy 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Στρογγυλό, αμφίκυρτο ανοιχτού ροζ χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη E841 στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά με διάμετρο περίπου 8,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Blomensy 2,5 mg, συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυνται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικους ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Blomensy 2,5 mg, συγχρησιμοποιούνται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυνται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικους ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

• ΟΣΣ

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

Η θεραπεία πρέπει να αξιολογείται τακτικά στον κάθε ασθενή, σταθμίζοντας τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Επέκταση της θεραπείας πέραν των 12 μηνών πρέπει να γίνεται σε ατομική βάση για κάθε ασθενή, καθώς η εμπειρία είναι περιορισμένη έως τους 24 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά τη χρονική στιγμή που θα πρέπει κανονικά να διακοπεί η

παρεντερική αντιπηκτική θεραπεία.

- ΣΝ/ΠΑΝ

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

Σε ασθενείς μετά από μια επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι να επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση τακτικές αξιολογήσεις και πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος για θρομβωτικά επεισόδια έναντι των κινδύνων αιμορραγίας.

- ΟΣΣ, ΣΝ/ΠΑΝ

Συγχρόνηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, η συνέχιση του Blomensy 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του επεισοδίου ή της επέμβασης και του αντιαιμοπεταλιακού θεραπευτικού σχήματος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχουν μελετηθεί σε ασθενείς

- με πρόσφατο ΟΣΣ σε συνδυασμό με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη (βλ. παράγραφο 4.1) και
- μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ σε συνδυασμό με ΑΣΟ και, εάν εφαρμόζεται, βραχυχρόνια χρήση κλοπιδογρέλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1)

Δόση που παραλήφθηκε

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

Μετάβαση από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) σε Blomensy

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από ΑΒΚ σε Blomensy, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) μπορεί να 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 Κ (ΑΒΚ)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη μετάβαση από το Blomensy σε ΑΒΚ. 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 ΑΒΚ, οι ΑΒΚ 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 ΑΒΚ, ακολουθούμενη από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως καθοδηγείται από τον έλεγχο της INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Blomensy και ΑΒΚ, η INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα 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).

Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Blomensy

Για 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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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).

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

Εκπτώση 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 B και C κατά Child Pugh (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

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

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων ριβαροξαμπάνης 2,5 mg σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ως εκ τούτου, τα δισκία Blomensy 2,5 mg δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Blomensy 2,5 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παραγράφους 4.5 και 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.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (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 κίρσους, 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, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις αλλαγής 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).

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

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

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

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη.

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων με ΣΝ/ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με ΑΣΟ. Σε ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με τον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν βραχυχρόνια κλοπιδογρέλη. Εάν απαιτείται, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη πρέπει να είναι βραχυχρόνια, ενώ η μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

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 κολπικής ή αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη, επιπρόσθετα της μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. 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. Επομένως, η χρήση του Blomensy σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, 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).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο 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).

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

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 του P-gp 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 (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 (ΑΣΟ) και αναστολείς συσσώρευσης 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. παραγράφους 4.5 και 5.1). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Blomensy και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με NSAID μόνο εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

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

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

- ηλικίας ≥ 75 ετών εάν συγχωρηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται εξατομικευμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο σωματικό βάρος (< 60 kg) εάν συγχωρηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
- Ασθενείς με ΣΝ με σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Τα δεδομένα της μελέτης υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν λιγότερο από τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη (βλ. παράγραφο 5.1).

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 Blomensy δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα 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 β_2 -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 προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή ΤΙΑ

Ασθενείς με ΟΣΣ

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

Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ

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

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω

συμπτωματικής ΠΑΝ με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ. Η θεραπεία με Blomensy 2,5 mg πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

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 σημεία 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 2,5 mg ριβαροξαμπάνης και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι αναστολές συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

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 οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι καλύτερο να πραγματοποιείται όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός.

Συστάσεις δοσολογίας πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργικές επεμβάσεις Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Blomensy 2,5 mg πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και με βάση την κλινική εκτίμηση του γιατρού. Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, οι αναστολές της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακόπτονται σύμφωνα με τις οδηγίες των πληροφοριών συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

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. παραγράφους 5.1 και 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

Το Blomensy 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

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 δραστικότητα 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 συγχορήγησης SSRIs ή SNRIs λόγω της αναφερόμενης επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Κατά τη συγχορήγηση 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 Κ 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 Χα 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 Χα, 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 Χα και ETP) αντανακλούσαν 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_{trough} 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 συγχορήγηση 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 συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε 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.

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με τροφές (βλ. παράγραφο 4.2).

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

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

Θηλασμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένα από ζώα 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 Ημέρα 22 και εφεξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα 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, συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα 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 τελειόμηνα 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 [#]	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** [#]

* 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
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση ή (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας (shock)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Διαταραχές του οφθαλμού				

Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας ορθού), γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηρό στόμα			
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αύξηση των τρανσαμινασών	Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος ^A , αυξημένη γ-GT ^A	Ίκτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής κάκωσης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία.	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος σε άκρο ^A	Αίμαρθρο	Αιμορραγία μύος		Σύνδρομο διαμερίσματος

				ος δευτεροπαθέ ς σε αιμορραγία
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος				
Αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας και της μηνορραγίας ^B), 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
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης και της εξασθένησης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένου αισθήματος κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα ^A		
Διερευνήσεις				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση				
Μετεγχειρητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και της αιμορραγίας τραύματος), θλάση, εκκρίσεις τραύματος ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^Γ		

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 ABK. 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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

Υπερδοσολογία

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»). 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.

Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης είναι διαθέσιμος (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 (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 άτομα 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 Κ 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 άτομα 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 Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με από στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Χα 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 Χα. 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 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 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 δευτερόλεπτων 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 ό,τι το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο 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 Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΟΣΣ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με πρόσφατο ΟΣΣ (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ST [STEMI], έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST [NSTEMI] ή ασταθή στηθάγχη [UA]). Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία με τρόπο 1:1:1 σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας: από στόματος ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, από στόματος 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο δύο φορές ημερησίως, συγχωρηγούμενο με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν μια θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη). Οι ασθενείς με ΟΣΣ ηλικίας κάτω των 55 ετών έπρεπε να έχουν είτε σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενο MI. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας ήταν 13 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας έφθασε σχεδόν τα 3 έτη. Το 93,2% των ασθενών έλαβαν ΑΣΟ ταυτόχρονα με θεραπεία με θειενοπυριδίνη και το 6,8% μόνο ΑΣΟ. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία το 98,8% έλαβε κλοπιδογρέλη, το 0,9% έλαβε τικλοπιδίνη και το 0,3% έλαβε πρασουγρέλη. Οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη δόση ριβαροξαμπάνης τουλάχιστον 24 ώρες και έως 7 ημέρες (μέση τιμή 4,7 ημέρες) μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά το συντομότερο δυνατό μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης και όταν η παρεντερική αντιπηκτική θεραπεία θα έπρεπε κανονικά να διακοπεί. Και τα δύο σχήματα ριβαροξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και των 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικά στην περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ένα υπόβαθρο τυπικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Το σχήμα των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τη θνησιμότητα, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλότερη δόση είχε χαμηλότερους κινδύνους αιμορραγίας, επομένως συνιστάται ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συγχωρηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικους ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το όφελος προέκυψε από τη μείωση του θανάτου από CV και MI και εμφανίστηκε νωρίς με διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια πρόσθετη αναδρομική ανάλυση κατέδειξε μία ονομαστικά σημαντική μείωση των ποσοστών επίπτωσης θρόμβωσης ενδοπρόθεσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 4). Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας [μείζονα αιμορραγικά επεισόδια κατά TIMI μη σχετιζόμενα με μόσχευμα αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)] ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη από ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 6). Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου για τα στοιχεία των θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων, της υπότασης που απαιτούσε θεραπεία με ενδοφλέβιους ινотρόπους παράγοντες και της χειρουργικής επέμβασης για συνεχιζόμενη αιμορραγία. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Τα αποτελέσματα ασφάλειας σε αυτή την υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI ήταν συγκρίσιμα με τα συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας.

Οι ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB) και χωρίς προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ΤΙΑ αποτέλεσαν το 80% του πληθυσμού της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτού του πληθυσμού ασθενών ήταν επίσης σύμφωνα με τα συνολικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{a)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 5.114 n (%) Αναλογία κινδύνου (HR) (95% ΔΕ) τιμή p ^{b)}	Εικονικό φάρμακο N = 5.113 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Καρδιαγγειακός θάνατος	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
ΜΙ	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Θρόμβωση ενδοπρόθεσης	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) τροποποιημένο σύνολο ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας (σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας για θρόμβωση ενδοπρόθεσης)

b) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά ανώτερο

** ονομαστικά σημαντικό

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

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI ^{a)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 3.114 n (%) HR (95% ΔΕ) τιμή p ^{b)}	Εικονικό φάρμακο N = 3.096 n (%)
Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Καρδιαγγειακός θάνατος	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
ΜΙ	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)

Θρόμβωση ενδοπρόθεσης	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)
-----------------------	--	-----------

a) τροποποιημένο σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας (σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας για θρόμβωση ενδοπρόθεσης)

b) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

** ονομαστικά σημαντικό

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

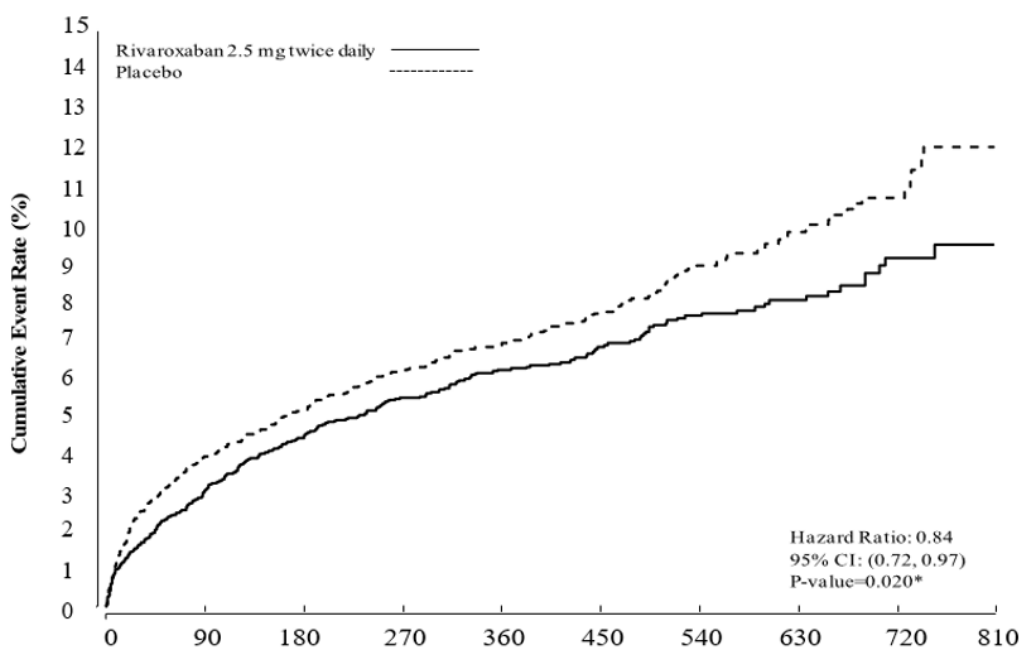
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ^{a)}	
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 5.115 n (%) HR (95% ΔΕ) τιμή p ^{b)}	Εικονικό φάρμακο N = 5.125 n (%)
Μείζον αιμορραγικό επεισόδιο κατά TIMI μη σχετιζόμενο με CABG *	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινотρόπους παράγοντες	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Χειρουργική επέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε διάστημα 48 ωρών	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά σημαντικό

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)



No. of Patients at Risk	Relative Days from the Randomisation									
Rivaroxaban	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Placebo	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

ΣΝ/ΠΑΝ

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

Τα άτομα χωρίς συνεχή ανάγκη θεραπείας με αναστολέα αντλίας πρωτονίων τυχαιοποιήθηκαν σε παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως/ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως, σε ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως, ή μόνο ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως, και τα αντίστοιχα εικονικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με ΣΝ είχαν πολυαγγειακή ΣΝ και/ή προηγούμενο ΜΙ. Για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών απαιτούνταν αθηροσκλήρωση που περιλάμβανε τουλάχιστον δύο αγγειακές κοίτες ή τουλάχιστον δύο πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

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

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την ανάγκη διπλής αντιαιμοπεταλιακής ή άλλης εκτός ΑΣΟ αντιαιμοπεταλιακής ή από στόματος αντιπηκτικής θεραπείας και ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 30% ή κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association, ή οποιοδήποτε ισχαιμικό, μη κενотоπιώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 1 μηνός ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού ή κενотоπιώδους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερη από το ΑΣΟ 100 mg, όσον αφορά τη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου

του CV θανάτου, MI, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. Πίνακα 7 και Εικόνα 2).

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

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

Η χρήση της παντοπραζόλης 40 mg άπαξ ημερησίως επιπλέον της αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης σε ασθενείς χωρίς κλινική ανάγκη για αναστολέα αντλίας πρωτονίων δεν έδειξε κανένα όφελος στην πρόληψη των επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (δηλ. του σύνθετου σημείου της αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού, της εξέλκωσης του ανώτερου γαστρεντερικού ή της απόφραξης ή διάτρησης του ανώτερου γαστρεντερικού). Το ποσοστό επίπτωσης των επεισοδίων του ανώτερου γαστρεντερικού ήταν 0,39/100 έτη ασθενών στην ομάδα της παντοπραζόλης 40 mg άπαξ ημερησίως και 0,44/100 έτη ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ ^{α)}					
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N = 9.152		ΑΣΟ 100 mg od N = 9.126			
	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% ΔΕ)	Τιμή p ^{β)}
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, MI ή CV θάνατος	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66, 0,86)	p = 0,00004*
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44, 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70, 1,05)	p = 0,14458
- CV θάνατος	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64, 0,96)	p = 0,02053
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71, 0,96)	
Οξεία ισχαιμία των σκελών	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32, 0,92)	

α) σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας πρόθεση, κύριες αναλύσεις

β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank

* Η μείωση στην κύρια έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.
bid: δύο φορές ημερησίως, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, KM %: εκτιμήσεις Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου επίπτωσης που υπολογίζονται σε 900 ημέρες, CV: καρδιαγγειακός, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, od: άπαξ ημερησίως

Πίνακας 8: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

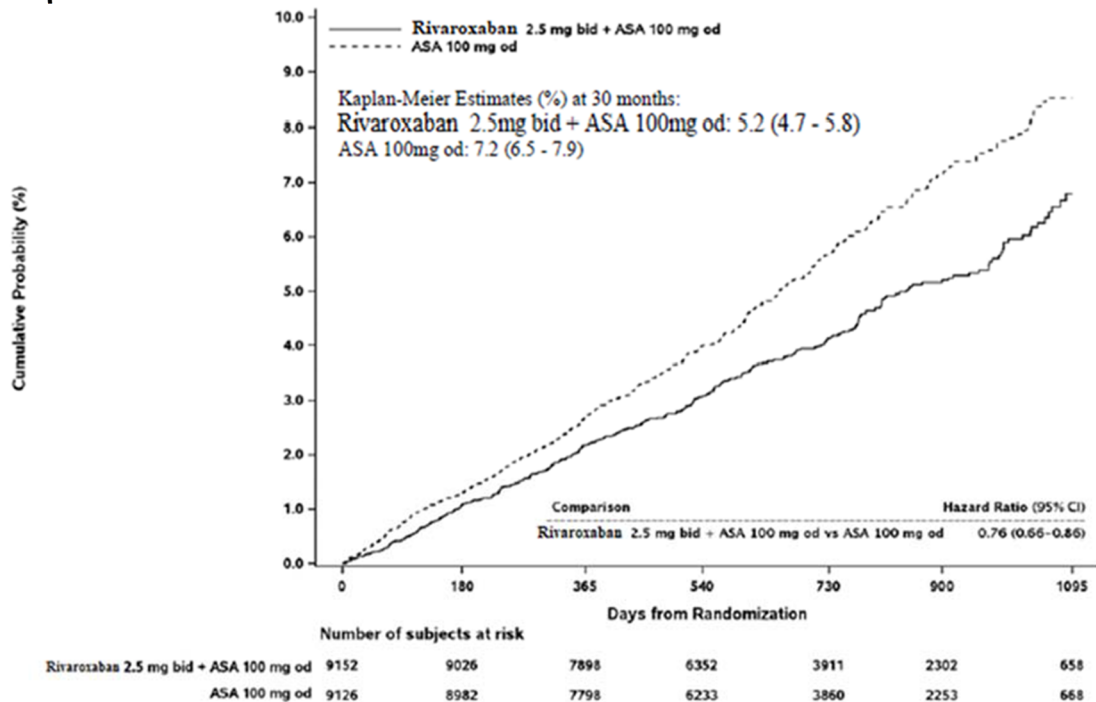
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ ^{a)}		
Δόση θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od, N = 9.152 n (Αθρ. κίνδυνος %)	ΑΣΟ 100 mg od N = 9.126 n (Αθρ. κίνδυνος %)	Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) Τιμή p ^{β)}
Μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40, 2,05) p < 0,00001
- Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67, 3,33) p = 0,32164
- Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο (μη θανατηφόρος)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88, 1,86) p = 0,19679
- Αιμορραγία στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης που απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49, 3,14) p = 0,65119
- Αιμορραγία που οδηγεί σε νοσηλεία (μη θανατηφόρος, όχι σε κρίσιμο όργανο, που δεν απαιτεί επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51, 2,41) p < 0,00001
- Νοσηλεία με διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48, 2,46) p < 0,00001
- Νοσηλεία χωρίς διανυκτέρευση στο νοσοκομείο	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99, 2,92) p = 0,04983
Μείζονα γαστρεντερική αιμορραγία	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60, 2,89) p < 0,00001
Μείζονα ενδοκρανιακή αιμορραγία	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67, 2,00) p = 0,59858

α) σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας, κύριες αναλύσεις

β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank

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

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



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

Ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ
 Στη βασική διπλά-τυπλή δοκιμή φάσης ΙΙΙ **VOYAGER PAD**, 6.564 ασθενείς μετά από πρόσφατη επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων υβριδικών διαδικασιών) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες αντιθρομβωτικής θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ή ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως, με τρόπο 1:1. Οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να λαμβάνουν επιπλέον την τυπική δόση κλοπιδογρέλης άπαξ ημερησίως για έως και 6 μήνες. Ο στόχος της μελέτης ήταν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης συν ΑΣΟ για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων ή του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε ασθενείς μετά από πρόσφατες επιτυχείς επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με τεκμηριωμένα μέτρια έως σοβαρή συμπτωματική αθηροσκληρωτική ΠΑΝ των κάτω άκρων που αποδεικνύεται από όλα τα ακόλουθα: κλινικά (δηλ. λειτουργικοί περιορισμοί), ανατομικά (δηλ. απεικονιστικά στοιχεία ΠΑΝ περιφερικά της έξω λαγόνιας αρτηρίας) και αιμοδυναμικά (σφυροβραχιόνιος δείκτης [ABI] ≤ 0.80 ή δείκτης μεγάλου δακτύλου του ποδιού-βραχίονα [TBI] $\leq 0,60$ για ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου ή ABI $\leq 0,85$ ή TBI $\leq 0,65$ για ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου). Αποκλείστηκαν οι ασθενείς που χρειάζονταν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για > 6 μήνες, ή οποιαδήποτε πρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία εκτός από ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη, ή από στόματος αντιπηκτική θεραπεία, καθώς και οι ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΤΙΑ ή οι ασθενείς με eGFR < 15 ml/min.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 24 μήνες και η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,1 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν 67 έτη και το 17% του πληθυσμού των ασθενών ήταν άνω των 75 ετών. Ο διάμεσος χρόνος από την επέμβαση επαναγγείωσης αναφοράς έως την έναρξη της θεραπείας της μελέτης ήταν 5 ημέρες στο συνολικό πληθυσμό (6 ημέρες μετά από χειρουργική και 4 ημέρες μετά από ενδοαγγειακή επαναγγείωση, συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων). Συνολικά, το 53,0% των ασθενών έλαβαν βραχυχρόνια θεραπεία υποβάθρου με κλοπιδογρέλη με μέση διάρκεια 31 ημέρες. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, η θεραπεία

θα μπορούσε να αρχίσει το συντομότερο δυνατό, αλλά όχι αργότερα από 10 ημέρες μετά από μια επιτυχή κατάλληλη επέμβαση επαναγγείωσης και αφού είχε διασφαλιστεί η αιμόσταση.

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερη στη μείωση της κύριας σύνθετης έκβασης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων και του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε σύγκριση με το ΑΣΟ μόνο (βλ. Πίνακα 9). Η κύρια έκβαση ασφάλειας των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI αυξήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ΑΣΟ, χωρίς αύξηση των θανατηφόρων ή ενδοκρανιακών αιμορραγιών (βλ. Πίνακα 10).

Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας εξετάστηκαν με προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη δοκιμή φάσης III VOYAGER PAD

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ ^{α)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N = 3.286 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{γ)}	ΑΣΟ 100 mg od N = 3.278 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{γ)}	Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^{δ)}
Κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας^{β)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76, 0,96) p = 0,0043^{ε)*}
- MI	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70, 1,12)
- Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63, 1,19)
- CV θάνατος	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93, 1,40)
- Οξεία ισχαιμία των σκελών ^{στ)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55, 0,82)
- Μείζον ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68, 1,16)
Δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας			
Μη προγραμματισμένη επαναγγείωση άκρου αναφοράς για υποτροπιάζουσα ισχαιμία άκρου	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79, 0,99) p = 0,0140 ^{ε)*}
Νοσηλεία για στεφανιαία ή περιφερική αιτία (οποιοδήποτε από τα κάτω άκρα) θρομβωτικού χαρακτήρα	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62, 0,85) p < 0,0001 ^{ε)*}
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92, 1,27)
Επεισόδια ΦΘΕ	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37, 1,00)

^{α)} σύνολο ανάλυσης με βάση την πρόθεση θεραπείας, κύριες αναλύσεις, κατακυρωμένο από ICAC

^{β)} σύνθετο του MI, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, CV θανάτου (CV θάνατος και άγνωστη αιτία θανάτου), ALI, και μείζονα ακρωτηριασμό αγγειακής αιτιολογίας

^{γ)} λαμβάνεται υπόψη μόνο η πρώτη εμφάνιση του υπό ανάλυση επεισοδίου έκβασης εντός του πεδίου εφαρμογής των δεδομένων από έναν συμμετέχοντα

^{δ)} η HR (95% ΔΕ) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με διαστρωμάτωση ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως μοναδική

- συμμεταβλητή.
- ε) η μονόπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα.
- στ) η οξεία ισχαιμία των σκελών ορίζεται ως η αιφνίδια σημαντική επιδείνωση της αιμάτωσης των άκρων, είτε με νέο έλλειμμα σφυγμού είτε με ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης (π.χ. θρομβόλυση ή θρομβεκτομή ή επείγουσα επαναγγείωση), που οδηγεί σε νοσηλεία
- * Η μείωση της έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.
 ALI: οξεία ισχαιμία των σκελών, bid: δύο φορές ημερησίως, od: άπαξ ημερησίως, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, CV: καρδιαγγειακός, ICAC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Κλινικής Αξιολόγησης

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη δοκιμή φάσης III VOYAGER PAD

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ ^{a)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N = 3.256 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{b)}	ΑΣΟ 100 mg od N = 3.248 n (Αθρ. κίνδυνος %) ^{b)}	Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^{γ)} Τιμή p ^{δ)}
Μείζονα αιμορραγία κατά TIMI (CABG μη-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97, 2,10) p = 0,0695
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33, 3,15)
- Ενδοκρανική αιμορραγία	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38, 1,61)
- Έκδηλη αιμορραγία που σχετίζεται με πτώση της Hb $\geq 5\text{g/dL}$ / Hct $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18, 3,17)
Μείζονα αιμορραγία κατά ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10, 1,84) p = 0,0068
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26, 2,19)
- Μη θανατηφόρος αιμορραγία κρίσιμων οργάνων	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67, 1,93)
Κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία κατά ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47, 2,23)

- a) Σύνολο ανάλυσης ασφάλειας (όλα οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες με τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης), ICAC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Κλινικής Αξιολόγησης
- b) n = αριθμός ατόμων με επεισόδια, N = αριθμός ατόμων σε κίνδυνο, % = $100 * n/N$, n/100έτη ασθενών = λόγος αριθμού ατόμων με παρεπύπτοντα επεισόδια/αθροιστικός χρόνος σε κίνδυνο
- c) η HR (95% ΔΕ) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με διαστρωμάτωση ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως μοναδική συμμεταβλητή
- d) η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα.

ΣΝ με καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη **COMMANDER HF** συμπεριέλαβε 5.022 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική στεφανιαία νόσο (ΣΝ) μετά από νοσηλεία με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο

φορές ημερησίως (N = 2.507) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N = 2.515), αντίστοιχα. Η συνολική διάμεση διάρκεια της θεραπείας της μελέτης ήταν 504 ημέρες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν συμπτωματική ΚΑ για τουλάχιστον 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\leq 40\%$ εντός ενός έτους από τη έναξή τους. Κατά την έναρξη της μελέτης, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ήταν 34% (IQR: $28\%-38\%$) και το 53% των ατόμων ήταν κατηγορίας III ή IV κατά NYHA. Η κύρια ανάλυση της αποτελεσματικότητας (δηλ. σύνθετη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας της ριβαροξαμπάνης $2,5\text{ mg}$ δύο φορές ημερησίως και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με $\text{HR} = 0,94$ ($95\% \text{ ΔΕ } 0,84-1,05$), $p = 0,270$. Όσον αφορά την θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου στον αριθμό των επεισοδίων (ποσοστό επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών, $11,41$ έναντι $11,63$, $\text{HR}: 0,98$, $95\% \text{ ΔΕ}: 0,87$ έως $1,10$, $p = 0,743$). Τα ποσοστά επεισοδίων για ΜΙ ανά 100 έτη ασθενών (ριβαροξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) ήταν $2,08$ έναντι $2,52$ ($\text{HR } 0,83$, $95\% \text{ ΔΕ}: 0,63$ έως $1,08$, $p = 0,165$) και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τα ποσοστά επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών ήταν $1,08$ έναντι $1,62$ ($\text{HR}: 0,66$, $95\% \text{ ΔΕ}: 0,47$ έως $0,95$, $p = 0,023$). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (δηλαδή σύνθετη θανατηφόρα αιμορραγία ή αιμορραγία σε κρίσιμο θέση με δυνητικά μόνιμη αναπηρία), εμφανίστηκε σε 18 ($0,7\%$) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης $2,5\text{ mg}$ δύο φορές ημερησίως και σε 23 ($0,9\%$) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα ($\text{HR}=0,80$, $95\% \text{ ΔΕ}: 0,43-1,49$, $p = 0,484$). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ποσοστό επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών: $2,04$ έναντι $1,21$, $\text{HR } 1,68$, $95\% \text{ ΔΕ}: 1,18$ έως $2,39$, $p = 0,003$). Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, τα αποτελέσματα της θεραπείας για την υποομάδα της μελέτης COMPASS ήταν παρόμοια με εκείνα του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (βλ. παράγραφο ΣΝ/ΠΑΝ).

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 έναξή 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) $< 50\text{ ml/min}$) και 61 σε βαρφαρίνη ($\text{INR } 2,0-3,0$). 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

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 $2,5\text{ mg}$ 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 $2,5\text{ mg}$ και των 10 mg . Τα δισκία ριβαροξαμπάνης $2,5\text{ mg}$ και 10 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητα με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με την αύξηση της δόσης. Αυτό είναι πιο έντονο σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση σίτισης. 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 αναμειγμένο σε πολύ μήλου ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γέυμα, 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.

Κατανομή

Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο 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.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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.

Ειδικό πληθυσμοί

Φύλο

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

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

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.

Διαφυλετικές διαφορές

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

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι κιρρωτικοί 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 κιρρωτικούς 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 κιρρωτικών ασθενών κατηγορίας B και C κατά Child Pugh (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

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).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (90% του διαστήματος πρόβλεψης) 2-4 ώρες και περίπου 12 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης) ήταν 47 (13-123) και 9,2 (4,4-18) µg/L, αντίστοιχα.

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 δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ΟΣΣ και ΣΝ/ΠΑΝ για παιδιά και εφήβους 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.

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 και σε πολύτο 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

56, 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 και άλλος χειρισμός

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. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Βουδαπέστη
Ουγγαρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

33232/11-04-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Απριλίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/07/2024