

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан (rivaroxaban).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 33,92 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “2,5” и триъгълник.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Xarelto, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин, е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след остър коронарен синдром (ОКС) с повишени сърдечни биомаркери (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Xarelto, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) или симптоматична периферна артериална болест (ПАБ) с висок риск от исхемични събития.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 2,5 mg два пъти дневно.

- ОКС

Пациентите, приемащи Xarelto 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат и дневна доза от 75 - 100 mg АСК или дневна доза от 75 - 100 mg АСК в допълнение към дневна доза от 75 mg клопидогрел или към стандартна дневна доза тиклопидин.

Лечението на отделния пациент трябва да се оценява редовно като се преценява риска от исхемични събития срещу риска от кървене. Решение за продължаване на лечението повече от

12 месеца трябва да се вземе въз основа на състоянието на отделния пациент, тъй като опитът от употреба до 24 месеца е ограничен (вж. точка 5.1).

Лечението с Xarelto трябва да се започне възможно най-скоро след стабилизиране на ОКС (включително процедури за реваскуларизация); най-рано 24 часа след хоспитализацията и в момента, когато обичайно се преустановява парентералната антикоагулантна терапия.

- КАБ/ПАБ

Пациентите, приемащи Xarelto 2,5 mg два пъти дневно, трябва да приемат и дневна доза от 75 - 100 mg АСК.

Продължителността на лечението трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент въз основа на редовни оценки и трябва да е съобразена със съотношението на риска от тромботични събития спрямо рисковете от кървене.

При пациенти с остро тромботично събитие или съдова процедура и необходимост от двойна антитромбоцитна терапия продължаването на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно трябва да бъде оценено в зависимост от вида на събитието или процедурата и схемата на приложение на антитромбоцитните средства.

Безопасността и ефикасността на Xarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК плюс клопидогрел/тиклопидин са проучени само при пациенти със скорошен ОКС (вж. точка 4.1). Двойната антитромбоцитна терапия не е проучена в комбинация с Xarelto 2,5 mg два пъти дневно при пациенти с КАБ/ПАБ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да продължи приема с редовната доза, която е била препоръчана, при следващия планов прием. Не трябва да се приема двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза.

*Преминане от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Xarelto*

При преминане от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на международното нормализирано съотношение (INR) могат да бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

*Преминане от лечение с Xarelto към антагонисти на витамин К (АВК)*

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминането от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминане към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на  $INR \geq 2,0$ . През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след преходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

*Преминане от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

*Преминаване от лечение с Xarelto към парентерални антикоагуланти*

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Xarelto.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

##### *Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4).

##### *Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)

##### *Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при деца под 18-годишна възраст.

#### Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

Таблетките може да се приемат със или без храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Натрошената таблетка Xarelto може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък,

скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артеровенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Едновременно лечение на ОКС с антитромботична терапия при пациенти с предходен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ПИП) (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение на КАБ/ПАБ с АСК при пациенти с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или всякакъв инсулт в рамките на един месец (вж. точка 4.4).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При пациенти с ОКС ефикасността и безопасността на Xarelto 2,5 mg е изследвана в комбинация с антитромбоцитните средства АСК самостоятелно или АСК плюс клопидогрел/тиклопидин. Лечението в комбинация с други антитромботични вещества, напр. празугрел или тикагрелор, не е проучвано и не се препоръчва.

При пациенти с висок риск от исхемични събития с КАБ/ПАБ, ефикасността и безопасността на Xarelto 2,5 mg са изследвани само в комбинация с АСК.

Препоръчва се клинично наблюдение, съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

##### Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия.

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан като добавка към терапия с един или два антитромбозни средства. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. По тази причина употребата на Xarelto в комбинация с двойна терапия с антитромбоцитни средства при пациенти с установен повишен риск за кървене, трябва да се прецени на фона на ползите по отношение на профилактиката на атеротромботични събития. В допълнение тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, нивата на ривароксабан, измерени с калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, могат да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургия (вж. точка 5.1 и 5.2)

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min), получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан, Xarelto следва да се прилага внимателно (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина (АСК) и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

Пациентите на лечение с Xarelto и АСК или с Xarelto и АСК плюс клопидогрел/тиклопидин трябва да получават едновременно лечение с НСПВС само ако ползите надвишават риска от кървене.

#### Други рискови фактори за кървене

Както и с други антитромботични средства, ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастроезофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с ОКС и пациенти с КАБ/ПАБ:

- $\geq 75$  години, ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин. Съотношението полза/риск от лечението трябва да се оценява редовно на индивидуална база.
- с по-ниско телесно тегло (< 60 kg), ако се прилага едновременно само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин.

### Пациенти с клапни протези

Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto не се препоръчва при тези пациенти.

### Пациенти с инсулт в миналото и/или ПИП

#### Пациенти с ОКС

Xarelto 2,5 mg е противопоказан за лечение на ОКС при пациенти с предходен инсулт или ПИП (вж. точка 4.3). Проучени са малко на брой пациенти с ОКС с предходен инсулт или ПИП, но ограничените данни по отношение на ефикасността показват, че тези пациенти нямат полза от лечението.

#### Пациенти с КАБ/ПАБ

Не са проучвани пациенти с КАБ/ПАБ с предишен хеморагичен или лакунарен инсулт, или исхемичен, нелакунарен инсулт през предходния месец (вж. точка 4.3).

### Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третиран с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромбoproфилактика. Няма клиничен опит с употребата на Xarelto 2,5 mg само с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин в тези ситуации.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък (вж. точка 5.2). Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно.

Както е предложено в информацията за предписване от производителя, инхибиторите на тромбоцитната агрегация трябва да бъдат прекратени.

### Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Xarelto 2,5 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 12 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако на даден пациент предстои планова хирургична намеса и атгагегантният ефект е нежелан, трябва да се спре употребата на инхибитори на тромбоцитната агрегация в съответствие с предоставената от производителя информация относно предписването. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

### Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точки 5.1 и 5.2).

### Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

### Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол, или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например, кларитромицин (500 mg два пъти дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на  $C_{max}$  – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и  $C_{max}$  на ривароксабан. Взаимодействието с еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с леко бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване с 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната  $C_{max}$ . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: виж точка 4.4).



Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

#### Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (РТ, аРТТ).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на Р-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

#### SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

#### Варфарин

Преминаването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Neoplastin) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на аРТТ, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели като активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. РТ, аРТТ, инхибиране на активността на фактор Ха и ЕТР) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при C<sub>trough</sub> на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

#### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на

ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

#### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Не са наблюдавани клинично релевантни взаимодействия с храни (вж. точка 4.2).

#### Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

#### Кърмене

Безопасността и ефикасността на Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

#### Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xarelto повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III**

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно или заедно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца

\*Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу) (Таблица 2). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

**Таблица 2: Честота на събитията на кървене\* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания фаза III**

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**

\* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

\*\* В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органи класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба\***

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) <sup>A</sup> , Тромбоцитопения			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, Ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<b>Нарушения на очите</b>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<b>Сърдечни нарушения</b>				
	Тахикардия			
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипотония, хематом				
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Епистаксис, хемоптизис				
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек <sup>A</sup> , диария, повръщане <sup>A</sup>	Сухота в устата			
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане, Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>A</sup> , повишена GGT <sup>A</sup>	Жълтеница, Повишени стойности на конюгиран билирубин (със или без едновременно повишаване на ALT), Холестаза, Хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Болка в крайниците <sup>A</sup>	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия <sup>B</sup> ), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) <sup>A</sup>				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Повишена температура <sup>A</sup> , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток <sup>A</sup>		
<b>Изследвания</b>				
	повишена LDH <sup>A</sup> , Повишена липаза <sup>A</sup> , повишена амилаза <sup>A</sup>			
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани <sup>A</sup>		Съдова псевдоаневризма <sup>C</sup>		

A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

B: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години

C: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

- \* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан. В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

#### Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

#### Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

#### Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (PT) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ( $r=0,98$ ), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на PT трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ( $n=22$ ), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9). Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и HeparTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е



клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

### Клинична ефикасност и безопасност

#### ОКС

Клиничната програма с ривароксабан е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto за профилактика на сърдечно-съдова (СС) смърт, инфаркт на миокарда (МИ) или инсулт при пациенти със скорошен ОКС (инфаркт на миокарда със ST-елевация [STEMI], инфаркт на миокарда без ST-елевация [NSTEMI] или нестабилна ангина [НА]). При основното двойнослъпо проучване ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15 526 пациенти са рандомизирани на случаен принцип в съотношение по брой 1:1:1 в една от трите групи с различно лечение: Xarelto 2,5 mg перорално два пъти дневно, 5 mg перорално два пъти дневно или плацебо два пъти дневно, прилагани едновременно само с АСК или с АСК плюс тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин). Пациентите с АСК под 55-годишна възраст са имали захарен диабет или предишен МИ. Медианата на продължителност на проведеното лечение е 13 месеца, а общата продължителност е до почти 3 години. 93,2% от пациентите са получавали едновременно лечение с АСК плюс тиенопиридин, а 6,8% - само с АСК. От пациентите, получаващи двойна антитромбоцитна терапия, 98,8% са получавали клопидогрел, 0,9% са получавали тиклопидин, а 0,3% са получавали празугрел. Пациентите са получавали първата доза Xarelto минимум 24 часа и до 7 дни (средно 4,7 дни) след приема в болница, но възможно най-рано след стабилизиране на ОКС събитието, включително процедури за реваскуларизация и когато обичайно би била преустановена парентералната антикоагулантна терапия.

И двете схеми на лечение с ривароксабан (2,5 mg два пъти дневно и 5 mg два пъти дневно) са били ефективни по отношение на допълнително намаляване на честотата на СС събития на фона на стандартна терапия с тромбоцитни антиагреганти. Дозировката 2,5 mg два пъти дневно намалява смъртността и има доказателства, че по-ниската доза е свързана с по-нисък риск за кървене и по тази причина ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно, приложен едновременно само с ацетилсалицилова киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин се препоръчва за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти след ОКС с повишени сърдечни биомаркери.

В сравнение с плацебо Xarelto понижава значително първичната съставна крайна точка СС смърт, МИ или инсулт. Ползата се основава на намаление на СС смърт and МИ, като се появява рано с постоянен ефект от терапията през целия период на лечение (вж. Таблица 4 и Фигура 1). Също така значително е понижена и първата вторична крайна точка (смърт независимо от причината, МИ или инсулт). Допълнителен ретроспективен анализ показва номинално значително понижение в честотите на тромбозирането на стентове в сравнение с плацебо (вж. Таблица 4). Честотите на събитията по отношение на основния резултат за безопасността (значителни non-coronary artery bypass graft (CABG) TIMI събития с кървене) са били по-високи при пациенти, които са лекувани с Xarelto в сравнение с пациенти, които получават плацебо (вж. таблица 6). Честотите на събитията са били обаче балансирани между Xarelto и плацебо за компонентите на фаталните събития на кървене, хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства, и хирургическа намеса за продължаващо кървене.

В Таблица 5 са представени резултатите за ефикасността при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI). Резултатите за безопасността в тази подгрупа пациенти, подложени на PCI, са сравними с общите резултати за безопасността.

Пациентите с повишени биомаркери (тропонин или СК-МВ) и без предшестващ инсулт/ТИА съставляват 80% от изследваната популация. Резултатите при тази популация пациенти също съответстват на общите резултати за ефикасността и безопасността.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром <sup>а)</sup>	
Терапевтична доза	<b>Xarelto 2,5 mg, два пъти дневно, N=5 114 n(%) Коефициент на Риск (КР) (95% ДИ) p-стойност <sup>б)</sup></b>	<b>Плацебо N=5 113 n(%)</b>
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Смърт независимо от причината, МИ или инсулт	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Сърдечно-съдова смърт	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Смърт независимо от причината	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
МИ	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Инсулт	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Тромбозиране на стент	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

\* статистически превъзхождащи

\*\* номинално значими

**Таблица 5: Резултати за ефикасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51 при пациенти, подложени на PCI**

Проучвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром, подложени на PCI <sup>а)</sup>	
Терапевтична доза	Xarelto 2,5 mg, два пъти дневно, N=3114 n (%) КР (95% ДИ) р-стойност <sup>б)</sup>	Плацебо N=3096 n(%)
Сърдечно-съдова смърт, МИ или инсулт	153 (4,9%) 0,94 (0,75,1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Сърдечно-съдова смърт	24 (0,8%) 0,54 (0,33,0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Смърт независимо от причината	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
МИ	115 (3,7%) 1,03 (0,79,1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Инсулт	27 (0,9%) 1,30 (0,74,2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Тромбозиране на стент	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

а) модифициран анализ на групата с планирано лечение (общ анализ на групата с планирано лечение при тромбозиране на стент)

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

\*\* номинално значими

**Таблица 6: Резултати за безопасност от фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

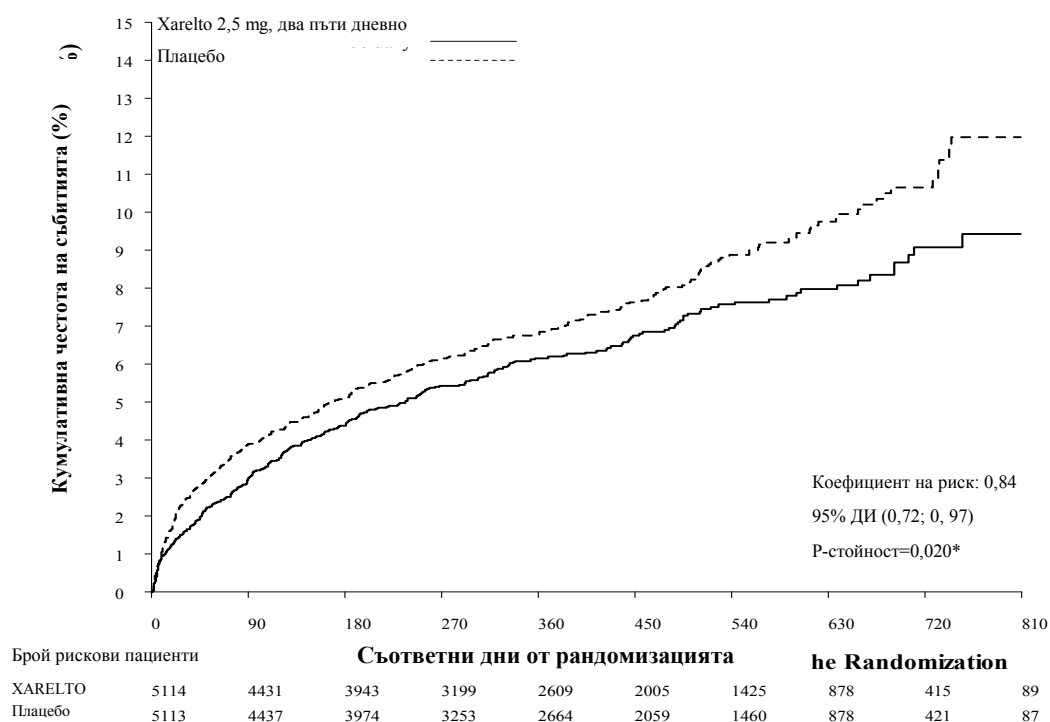
Изследвана популация	Пациенти със скорошен остър коронарен синдром <sup>а)</sup>	
	Xarelto 2,5 mg, два пъти дневно N=5115 n (%) КР (95% CI) p-стойност <sup>б)</sup>	Плацебо N=5125 n(%)
Non-CABG TIMI събития със силно кървене	65 (1,3%) 3,46 (2,08,5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Фатални събития на кървене	6 (0,1%) 0,67 (0,24,1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Симптоматичен вътречерепен кръвоизлив	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Хипотония, налагаща лечение с интравенозни инотропни средства	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Хирургическа намеса за продължаващо кървене	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Кръвопреливане на 4 или повече единици кръв в рамките на 48 часа	19 (0,4%)	6 (0,1%)

а) популация за проучване на безопасността, с лечение

б) спрямо плацебо; Log-Rank p-стойност

\* статистически значимо

**Фигура 1: Време до първо настъпване на първичната крайна точка за ефикасност (СС смърт, МИ или инсулт)**



### КАБ/ПАБ

Проучването фаза III COMPASS (27 395 пациенти, 78,0% мъже, 22,0% жени) демонстрира ефикасността и безопасността на Xarelto за профилактика на съставен резултат СС смърт, МИ, инсулт при пациенти с КАБ или симптоматична ПАБ с висок риск от исхемични събития. Пациентите са проследявани за период с медиана 23 месеца и максимум 3,9 години.

Участниците без постоянна нужда от лечение с инхибитор на протонната помпа са рандомизирани да получават пантопразол или плацебо. Всички пациенти след това са рандомизирани 1:1:1 на лечение с ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно/АСК 100 mg веднъж дневно, ривароксабан 5 mg два пъти дневно или АСК 100 mg веднъж дневно самостоятелно и съответстващите им плацебо.

Пациентите с КАБ са имали многосъдова КАБ и/или предишен МИ. При пациенти на възраст < 65 години е било необходимо да имат атеросклероза, засягаща поне две съдови легла или поне два допълнителни сърдечносъдови рисков фактора.

Пациентите с ПАБ са имали предишни интервенции като байпас хирургия или перкутанна транслуминална ангиопластика, или ампутация на крайник или стъпало по повод артериална съдова болест или интермитентна клаудикация със съотношение на артериалното налягане между глезена и ръката < 0,90 и/или значителна периферна артериална стеноза, или предишна каротидна реваскуларизация, или асимптоматична стеноза на каротидната артерия  $\geq 50\%$ .

Изключващите критерии включват необходимостта от двойна антитромбоцитна терапия или друга, различна от АСК антитромбоцитна или перорална антикогулантна терапия и пациенти с висок риск от кървене или сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване < 30%, или клас III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), или някакъв исхемичен, nelaкунарен инсулт в рамките на 1 месец или анамнеза за хеморагичен или лакунарен инсулт.

Xarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно превъзхожда АСК 100 mg за намаляване на първичния съставен резултат СС смърт, МИ и инсулт (вж. Таблица 7 и Фигура 2).

При пациенти, които са получавали Xarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно се наблюдава значително повишаване на първичния резултат за безопасност (събития на голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH) в сравнение с пациентите, получавали АСК 100 mg (вж. Таблица 8).

За първичния резултат за ефикасност, наблюдаваната полза от Xarelto 2,5 mg два пъти дневно плюс АСК 100 mg веднъж дневно в сравнение с АСК 100 mg веднъж дневно е КР 0,89 (95% ДИ 0,7-1,1) при пациенти  $\geq 75$  години (честота: 6,3% спрямо 7,0%) и КР=0,70 (95% ДИ 0,6-0,8) при пациенти < 75 години (честота 3,6% спрямо 5,0%). За голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH, наблюдаваното повишение на риска е КР 2,12 (95% ДИ 1,5-3,0) при пациенти  $\geq 75$  години (5,2% спрямо 2,5%) и КР=1,53 (95% ДИ 1,2-1,9) при пациенти < 75 години (2,6% спрямо 1,7%).

**Таблица 7: Резултати за ефикасност от фаза III COMPASS**

Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ <sup>а)</sup>					
	Хarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно N=9 152		АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126		КР (95% ДИ)	p-стойност <sup>б)</sup>
Терапевтична доза	Пациенти със събития	КМ %	Пациенти със събития	КМ %		
Инсулт, МИ или СС смърт	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Инсулт	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- МИ	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- СС смърт	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Обща смъртност	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Остра исхемия на крайниците	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

- а) популация с намерение за лечение (intention to treat), включена в анализа, първични анализи
- б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност
- \* Намаляването на първичния резултат за ефикасност е статистически превъзхождащо. ДИ: доверителен интервал ; КМ %: оценки по Kaplan-Meier за кумулативния риск от инциденти, изчислен за 900 дни; СС: сърдечно-съдови ; МИ: миокарден инфаркт

**Таблица 8: Резултати за безопасност от фаза III COMPASS**

Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ <sup>а)</sup>		
	Хarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно, N=9 152 n (Кум. риск %)	АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126 n (Кум. риск %)	Коефициент на риск (95 % ДИ)  p-стойност <sup>б)</sup>
Голямо кървене по модифицираните критерии на ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Фатално събитие на кървене	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Симптоматично кървене в критичен орган (нефатално)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Кървене от мястото на хирургичната интервенция, налагащо повторна операция (нефатално, не в критичен орган)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14)  p = 0,65119

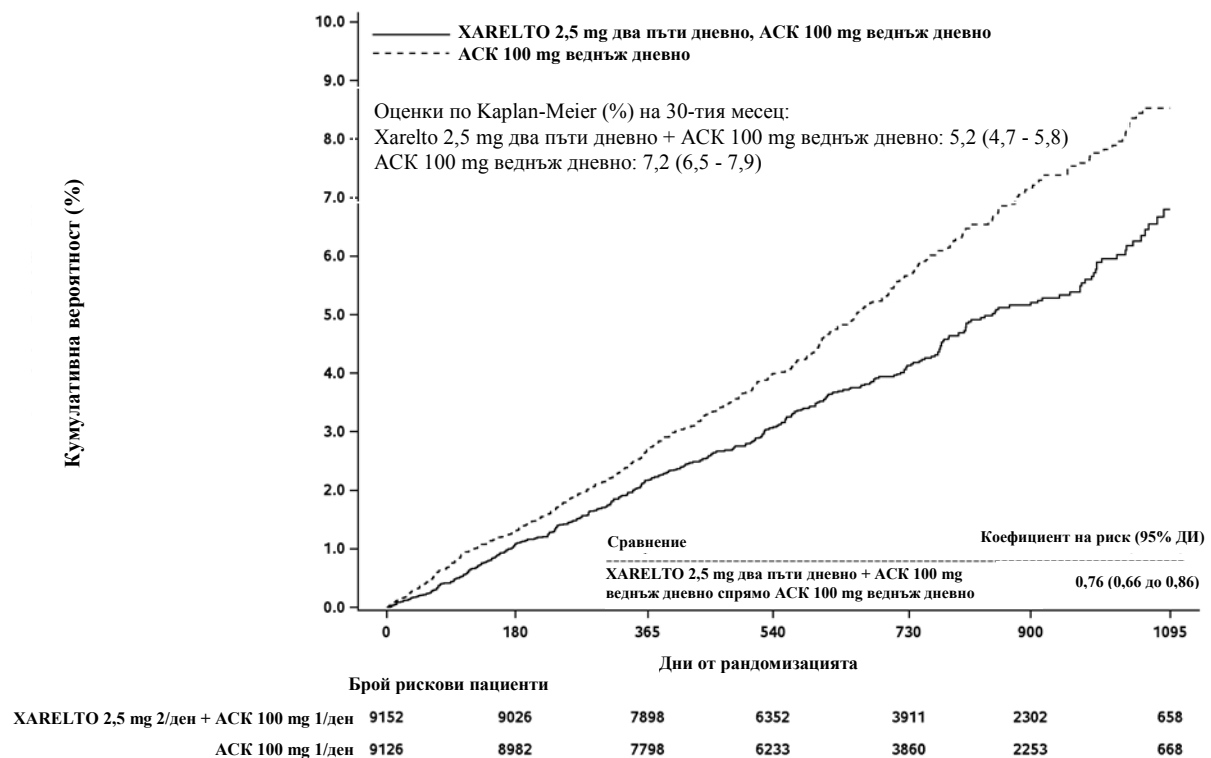
Изследвана популация	Пациенти с КАБ/ПАБ <sup>а)</sup>		
	Хarelto 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с АСК 100 mg веднъж дневно, N=9 152 n (Кум. риск %)	АСК 100 mg веднъж дневно N=9 126 n (Кум. риск %)	Коефициент на риск (95 % ДИ)  p-стойност <sup>б)</sup>
- Кървене, водещо до хоспитализация (нефатално, не в критичен орган, не се изисква повторна операция)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- С нощен престой	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Без нощен престой	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Голямо стомашно-чревно кървене	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Голям вътречерепен кръвоизлив	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

а) популация с намерение за лечение (intention to treat), включена в анализа, първични анализи

б) спрямо АСК 100 mg; Log-Rank p-стойност

ДИ: доверителен интервал; Кум. риск: кумулативен риск (оценки по Kaplan-Meier) на 30-тия месец; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международно дружество по тромбоза и хемостаза)

## Фигура 2: Време до първата поява на първичен резултат за ефикасност (инсулт, миокарден инфаркт, сърдечносъдова смърт) в COMPASS



ДИ: доверителен интервал

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  при дозите 2,5 mg и 10 mg. Ривароксабан таблетки от 2,5 mg и 10 mg могат да се приемат с или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Това е по-силно изязвено на гладно, от колкото след прием на храна. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и  $C_{max}$  в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е била сравнима при 20 mg ривароксабан, приложен перорално като натрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен с  $V_{ss}$  приблизително 50 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на amidните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Vcsp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално



приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

### Специални популации

#### *Пол*

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

#### *Различни категории в зависимост от теглото*

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

#### *Междуетнически различия*

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци. AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминирание на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане. Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – 2,1 пъти. Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно РК/PD съотношение между концентрацията и РТ. Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

#### *Бъбречно увреждане*

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4; 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5; 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3; 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вж. точка 4.4).

#### Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан 2,5 mg два пъти дневно за профилактика на атеротромботични събития при пациенти с ОКС, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 12 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 47 (13 - 123) и 9,2 (4,4 - 18) mcg/l.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, PT, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 - 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с  $E_{max}$  модел. По отношение на PT моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани PT реагенти. При използване на Neoplastin PT, PT на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

#### Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност.

Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Макрогол 3350  
Хипромелоза 2910  
Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, жълт (Е 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от РР/алуминиево фолио в картонени опаковки по 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 или 196 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или в групови опаковки, съдържащи 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

Блистери от PVC/PVDC/ алуминиево фолио в картонени опаковки по 14 филмирани таблетки. HDPE бутилки с РР капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември, 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 10 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан (rivaroxaban).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 26,51 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлочервени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с "10" и триъгълник.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни. (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ.)

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става*

Препоръчителната доза е 10 mg ривароксабан, приети перорално един път дневно.

Първоначалната доза трябва да бъде приета 6 до 10 часа след операцията, при условие че хемостазата е установена.

Продължителността на лечението зависи от индивидуалния риск за венозен тромбоемболизъм на всеки пациент, който се определя от вида на ортопедичната операция.

- За пациенти, подложени на голяма операция на тазобедрената става, се препоръчва продължителност на лечението 5 седмици.
- За пациенти, подложени на голяма операция на коляното, се препоръчва продължителност на лечението 2 седмици.

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Xarelto незабавно и на следващия ден да продължи с приема веднъж дневно както преди.

#### *Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Препоръчителната доза за начално лечение на остри ДВТ или БЕ е 15 mg два пъти дневно през първите три седмици, последвана от доза от 20 mg веднъж дневно за продължаващото лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапия трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДВТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се смята, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика с Xarelto 10 mg веднъж дневно, трябва да се има предвид прием на Xarelto 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията трябва да се определи и дозата да се избере индивидуално след внимателна оценка на съотношението между ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

	Период от време	Схема на прилагане	Обща дневна доза
Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	От Ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	След завършване на най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4-седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Xarelto за един ден. В подобен случай може да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

Ако във фазата на лечение с един прием на ден се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се използва двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

#### *Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Xarelto*

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато INR е  $\leq 2,5$ .

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) ще бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към антагонисти на витамин К (АВК)*

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на  $INR \geq 2,0$ . През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### *Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към парентерални антикоагуланти*

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Xarelto.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

- За профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, не се налага промяна на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) (вж. точка 5.2).

- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, не се налага промяна на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране: пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

### *Чернодробно увреждане*

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цирроза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

### *Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

### *Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

### *Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при деца под 18-годишна възраст.

### Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

Таблетките може да се приемат със или без храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Натрошената таблетка Xarelto може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде сметено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цирроза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се клинично наблюдение съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

##### Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия.

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани по-подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти, получаващи Xarelto за профилактика на ВТЕ след планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, това може да става чрез редовни физикални прегледи на пациентите, често проверяване на раневия дренаж и периодично измерване на хемоглобина. При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, е възможно измерените нива на ривароксабан с калибриран количествен анти-фактор Ха тест да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данни за експозицията на ривароксабан могат да помогнат с информация за взимане на клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min), които получават едновременно други лекарства, повишаващи плазмените концентрации на ривароксабан, Xarelto трябва да се прилага внимателно (вж. точка 4.5).

##### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина (АСК) и инхибитори на тромбоцитната агрегация или



селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). За пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

#### Други рискови фактори за кървене

Подобно на други антитромботични средства, ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастро-езофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб.

#### Пациенти с клапни протези

Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; о тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto не се препоръчва при тези пациенти.

#### Хирургично лечение на фрактури на бедрената кост

Ривароксабан не е изследван в рамките на интервенционални клинични проучвания за проучване на ефикасността и безопасността при пациенти, подложени на хирургично лечение на фрактури на бедрената кост.

#### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболиза или белодробна емболектомия.

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto не са установени при тези клинични ситуации.

#### Спинална/епидурална анестезия или пункция

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинална/епидурална пункция пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при едновременното използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Също така рискът може да бъде повишен при травматична или неколнократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва да бъдат следени редовно за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиални интервенции лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалните ползи и рискове при пациентите на антикоагулантно лечение или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика. За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък (вж. точка 5.2).

Най-малко 18 часа трябва да изминат след последното приложение на ривароксабан преди да се отстрани епидуралния катетър. След отстраняването на катетъра, най-малко 6 часа трябва да изминат преди да се приложи следващата доза ривароксабан.

В случай на травматично пунктиране приемът на ривароксабан трябва да се отложи с 24 часа.

#### Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури и хирургични интервенции, различни от планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Xarelto 10 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар. Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

#### Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точка 5.2).

#### Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи, началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

#### Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока AUC за ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$ , със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици, като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които инхибират мощно само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например кларитромицин (500 mg два пъти на ден), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, е води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на  $C_{max}$  – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, е довел до 1,3 пъти повишение на средната AUC и  $C_{max}$  на ривароксабан. Взаимодействието с

еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с леко бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, е довел до повишаване с 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната  $C_{max}$ . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: виж точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

#### Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

#### SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

#### Варфарин

Преминаването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Neoplastin) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели, като активност на анти-фактор Ха,

PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при  $C_{trough}$  на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

#### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

#### Други съпътстващи терапии:

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с храни (вж. точка 4.2).

#### Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детороден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

#### Кърмене

Безопасността и ефикасността на Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

#### Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xarelto повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8).

Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III**

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно с АСК, или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца

\*Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 2) (вж. също точка 4.4 и "Описание на избрани нежелани реакции" по-долу). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

**Таблица 2: Честота на събитията на кървене\* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания фаза III**

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**

\* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

\*\* В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системо-органи класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

**Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба\***

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) <sup>A</sup> , Тромбоцитопения			
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, Ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<b>Нарушения на очите</b>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<b>Сърдечни нарушения</b>				
	Тахикардия			
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипотония, хематом				
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Епистаксис, хемоптиза				
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Кървене от венците, кървене от стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек <sup>A</sup> , диария, повръщане <sup>A</sup>	Сухота в устата			
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансминазите	Чернодробно увреждане, Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>A</sup> , повишена GGT <sup>A</sup>	Жълтеница, Повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), Холестаза, Хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Болка в крайниците <sup>A</sup>	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия <sup>B</sup> ), бъбречно увреждане (вкл. повишение на нивото на креатинина в кръвта, повишение на нивото на уреята в кръвта) <sup>A</sup>				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Повишена температура <sup>A</sup> , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток <sup>A</sup>		
<b>Изследвания</b>				
	Повишен LDH <sup>A</sup> , повишена липаза <sup>A</sup> , повишена амилаза <sup>A</sup>			



Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани <sup>A</sup>		Съдова псевдоаневризма <sup>C</sup>		

A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

B: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години

C: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

\* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или повишено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан. В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

### Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

#### Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

### Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (РТ) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ( $r=0,98$ ), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. При пациенти, подложени на големи ортопедични операции, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) са в границите от 13 до 25 секунди (изходните стойности преди хирургическа интервенция са 12 до 15 секунди). В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ( $n=22$ ), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (activated partial thromboplastin time – aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата; използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан обаче не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

### Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става*

Клиничната програма за ривароксабан е създадена с цел да покаже ефикасността на ривароксабан за профилактика на ВТЕ, т.е. проксимални и дистални тромбози на дълбоките вени (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници. Над 9 500 пациенти (7 050 с тотално ставно протезиране на тазобедрена става и 2 531 с тотално ставно протезиране на колянна става) са проследени при контролирани, рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания фаза III – програма RECORD.

Ривароксабан 10 mg един път дневно, приложен не по-рано от 6 часа след операцията, е сравнен с еноксапарин 40 mg един път дневно, приложен 12 часа преди операцията. При всичките три изпитвания фаза III (вж. таблица 4) ривароксабан води до значително намаляване на общия брой на ВТЕ (всякакви ДВТ, установени чрез венография или симптоматично, нефатална БЕ и смърт) и броя на големи ВТЕ (проксимална ДВТ, нефатална БЕ и смърт поради ВТЕ), предварително дефинираните първични и основни вторични крайни точки за ефикасност. Допълнително при всяко едно от трите проучвания честотата на симптоматични ВТЕ (симптоматична ДВТ, нефатална БЕ, смърт, свързана с ВТЕ) е по-ниска в групите пациенти, лекувани с ривароксабан, в сравнение с групите пациенти, лекувани с еноксапарин.

Основната крайна точка за безопасност (масивно кървене) е със съпоставима честота при пациентите, лекувани с ривароксабан 10 mg, спрямо еноксапарин 40 mg.

**Таблица 4: Резултати от клинични проучвания фаза III по отношение на ефикасност и безопасност**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Обхваната популация	4 541 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 509 пациенти, подложени на тотална пластика на тазобедрената става			2 531 пациенти, подложени на тотална пластика на колянната става		
Прилагана доза и продължителност на лечението след операцията	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 35 ± 4 дни	р	Ривароксабан 10 mg един път дневно 35 ± 4 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	р	Ривароксабан 10 mg един път дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg един път дневно 12 ± 2 дни	р
Общо ВТЕ	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
Големи ВТЕ	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Симптоматични ВТЕ	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Масивно кървене	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Анализът на обобщените резултати от проучвания фаза III потвърждават данните, получени от отделните проучвания, по отношение на намаляването на общия брой ВТЕ, големи ВТЕ и симптоматични ВТЕ при използване на ривароксабан 10 mg веднъж дневно в сравнение с еноксапарин 40 mg един път дневно.

В допълнение към програмата RECORD фаза III е проведено постмаркетингово, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XAMOS) сред 17 413 пациенти, претърпели голяма ортопедична операция на тазобедрената става или коляното, за да се сравни ривароксабан с други фармакологични анти тромботици (стандартно лечение) при реални условия. Симптоматично ВТЕ се наблюдава при 57 (0,6%) в групата пациенти, лекувани с ривароксабан (n = 8,778) и при 88 (1,0%) в групата пациенти на стандартно лечение (n= 8 635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91) ; популация за безопасност). Масивни кръвоизливи са наблюдавани при 35 (0,4%) и 29 (0,3%) при пациенти в групите на ривароксабан и на стандартно лечение (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Следователно, резултатите са в съответствие с резултатите от основните рандомизирани проучвания.

*Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви. Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението е 3,6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението на остър БЕ през първите 3 седмици са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ( $\geq 2,0$ ). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се Xarelto 20 mg веднъж дневно с плацебо.

Проучванията Einstein DVT, PE и Extension използват едни и същи предварително дефинирани първични и вторични резултати за ефикасност. Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (VTE), дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съчетание от рецидивираща ДВТ, нелетален БЕ и смъртност независимо от причината.

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12-месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ и нефатални симптоматични ДВТ и БЕ. Пациентите с показание за продължително антикоагулантно лечение с терапевтична доза са изключени от проучването.

Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Xarelto 20 mg веднъж дневно и Xarelto 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (VTE), дефиниран като смесцията от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 5) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p < 0,0001$  (тест за не по-малка ефективност)); Коефициент на Риск (КР): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална  $p$  стойност  $p = 0,027$ ) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при тертилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите VTE ( $p = 0,932$  за взаимодействие). В най-горния тертил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи), са сходни за двете терапевтични групи.

**Таблица 5: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT**

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи кръвоизливи	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

b) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 6) е демонстрирано, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p=0,0026$  (тест за не по-малка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 (95% ДИ: 0,633 - 1,139), номинална  $p$  стойност  $p = 0,275$ ). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,082$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2 412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

**Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE**

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

b) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0026$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 2,0); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 7).

**Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и PE**

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

b) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 1,75); КР: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс

големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с КР от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална р стойност  $p = 0,0244$ ).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 8) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension**

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 6 или 12 месеца N = 602	Плацебо 6 или 12 месеца N = 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

\*  $p < 0,0001$  (превъзходство), КР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 9) Xarelto 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите, лекувани с Xarelto 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.



**Таблица 9: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice**

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg веднъж дневно N=1 107	Xarelto 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p = 0,0009$  (номинална)

++ Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включващ рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени

стойности за групиране на измерваните основни характеристики, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коририраните КР за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и от 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  при дозата от 2,5 mg и от 10 mg. Таблетките ривароксабан от 2,5 mg и от 10 mg може да се приемат със или без храна.

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден. При високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Това е изразено в състояние на гладно в сравнение със състояние след хранене. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%, освен в деня на оперативната интервенция и на следващия ден, когато вариабилността на експозицията е висока (70%).

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и  $C_{max}$  в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е била сравнима при 20 mg ривароксабан приложен перорално като натрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен с  $V_{ss}$  приблизително 50 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Остатъчната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми. Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Vcsp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

### Специални популации

#### *Пол*

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

#### *Различни категории в зависимост от теглото*

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

#### *Междуетнически различия*

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди. При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци. AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане. Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – 2,1 пъти. Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно РК/PD съотношение между концентрацията и РТ. Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

#### *Бъбречно увреждане*

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на

фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вж. точка 4.4).

#### Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за профилактика на ВТЕ 10 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 101 (7 - 273) и 14 (4 - 51) mcg/l.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 – 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с  $E_{max}$  модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Neoplastin РТ изходната РТ е около 13 секунди, а наклонът около 3 до 4 секунди/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди. При пациенти изходните фактор Ха и РТ са повлияни от операцията, което води до разлика в наклона на кривата концентрация-РТ между деня след операцията и равновесната.

#### Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при проучванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бledi хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално проучване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за животните-майки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Макрогол 3350  
Хипромелоза 2910  
Титанов диоксид (Е 171)  
Железен оксид, червен (Е 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от РР/алуминиево фолио в картонени опаковки по 5, 10, 14, 28, 30 или 98 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1, 100 x 1 или в групови опаковки, съдържащи 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

Блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио в картонени опаковки по 5, 10 или 30 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки.

HDPE бутилки с РР капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември 2008

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан (rivaroxaban).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 24,13mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “15” и триъгълник.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст  $\geq 75$  години, захарен диабет, предшестващ инсулт или преходен исхемичен пристъп.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни. (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ.)

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Профилактика на инсулт и системен емболизъм*

Препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, което представлява и препоръчителната максимална доза.

Лечението с Xarelto трябва да се продължава в дългосрочен план, когато ползата от профилактиката на инсулт и системен емболизъм надвишава риска от кървене (вж. точка 4.4).

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Xarelto незабавно и на следващия ден да продължи с приема един път дневно, съгласно препоръките. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден за компенсиране на пропуснатата доза.

*Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Препоръчителната доза за начално лечение на остри ДВТ или БЕ е 15 mg два пъти дневно през първите три седмици, последвана от доза от 20 mg веднъж дневно за продължаващото лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапия трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДВТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се смята, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика, трябва да се има предвид прием на Xarelto 10 mg веднъж дневно или на Xarelto 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията трябва да се определи и дозата да се избере индивидуално след внимателна оценка на съотношението между ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

	Период от време	Схема на прилагане	Обща дневна доза
Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	От Ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	След завършване на най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4- седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Xarelto за един ден. В подобен случай могат да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

Ако във фазата на лечение с един прием на ден се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се използва двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

*Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Xarelto*

За пациентите, които са на лечение за профилактика на инсулт и системен емболизъм, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR)  $e \leq 3,0$ .

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато INR  $e \leq 2,5$ .

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на



антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към антагонисти на витамин К (АВК)*

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на  $INR \geq 2,0$ . През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### *Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към парентерални антикоагуланти*

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Xarelto.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране:

- За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: Пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при деца под 18-годишна възраст.

#### *Пациенти, подложени на кардиоверзио*

Приемът на Xarelto може да започне или да продължи при пациенти, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При кардиоверзио насочвано от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които не са били лекувани с антикоагуланти, лечението с Xarelto трябва да започне най-малко 4 часа преди кардиоверзиото, за да се гарантира адекватна антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). **При всички пациенти**, преди кардиоверзио трябва да се потърси потвърждение, че пациентът е приел Xarelto, както е предписано. При вземане на решение за започване на терапия и определяне на продължителността ѝ, трябва да се имат предвид установените препоръки от ръководствата за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

#### *Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ (перкутанна коронарна интервенция) с поставяне на стент*

Има ограничен опит по отношение на намалена доза 15 mg веднъж дневно (или 10 mg Xarelto веднъж дневно за пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане [креатининов клирънс 30 - 49 ml/min]), в допълнение към P2Y12 инхибитора за 12 месеца максимум, при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се нуждаят от перорална антикоагулантна терапия и са били подложени на ПКИ с поставяне на стент (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Натрошената таблетка Xarelto може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода. След прилагането на натрошени филмирани таблетки Xarelto от 15 mg или 20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от ентéralно хранене (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде сметено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артеровенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, аписабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Препоръчва се клинично наблюдение, съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

##### Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия.

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, нивата на ривароксабан, измерени с калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, могат да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургия (вж. точка 5.1 и 5.2)

##### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може

да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

#### Други рискови фактори за кървене

Както и с други антитромботични средства ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастро-езофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

#### Пациенти с клапни протези

Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto не се препоръчва при тези пациенти.

#### Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент

Налични са клинични данни, получени от интервенционално проучване, с основна цел изследване на безопасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент. Данните за ефикасността при тази популация са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1). Липсват данни за такива пациенти с анамнеза за инсулт/преходен исхемичен пристъп (ПИП).

#### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболиза или белодробна емболектомия.

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto не са установени при тези клинични ситуации.

### Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромبوпрофилактика. Няма клиничен опит с употребата на 15 mg ривароксабан в тези ситуации.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък. Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно. За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, трябва да са минали след последното приложение на ривароксабан (вж. точка 5.2).

След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.

При поява на травматична пункция, приложението на ривароксабан трябва да бъде отложено с 24 часа.

### Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Xarelto 15 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар.

Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

### Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точка 5.2).

### Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи, началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

### Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат

това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp, да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например, кларитромицин (500 mg два пъти дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на  $C_{max}$  – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и  $C_{max}$  на ривароксабан. Взаимодействието с еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с леко бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване с 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната  $C_{max}$ . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: виж точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

##### Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на Р-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

### SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

### Варфарин

Преминаването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Neoplastin) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели като активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при C<sub>trough</sub> на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

### Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. PT, aPTT, HepTest) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детероден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

##### Кърмене

Безопасността и ефикасността на Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

##### Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xarelto повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).



**Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III**

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца

\*Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 2) (вж. точка 4.4 и “Описание на избрани нежелани реакции,, по-долу). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

**Таблица 2: Честота на събитията на кървене\* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания фаза III**

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**

\* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

\*\* В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития

#### Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органични класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

снеизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

**Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба\***

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) <sup>A</sup> , Тромбоцитопения			
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, Ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<b>Нарушения на очите</b>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<b>Сърдечни нарушения</b>				
	Тахикардия			
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипотония, хематом				
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Епистаксис, хемоптизис				
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек <sup>A</sup> , диария, повръщане <sup>A</sup>	Сухота в устата			
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансминазите	Чернодробно увреждане , Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>A</sup> , повишена GGT <sup>A</sup>	Жълтеница , Повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), Холестаза, Хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Болка в крайниците <sup>A</sup>	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия <sup>B</sup> ), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) <sup>A</sup>				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Повишена температура <sup>A</sup> , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток <sup>A</sup>		
<b>Изследвания</b>				
	Повишен LDH <sup>A</sup> , повишена липаза <sup>A</sup> , повишена амилаза <sup>A</sup>			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани <sup>A</sup>		Съдова псевдоаневризма <sup>C</sup>		

A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

B: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години

C: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

\* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на лимитирано насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан.

В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

#### Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2).

Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

#### Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

#### Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (PT) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ( $r=0,98$ ), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други

резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти. При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидиви, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 секунди, а за 20 mg ривароксабан веднъж дневно от 15 до 30 секунди. По време на най-ниската концентрация (8 - 16 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 секунди, а за 20 mg веднъж дневно (18 - 30 часа след приема на таблетката) от 13 до 20 секунди.

При пациентите с неклапно предсърдно мъждене, получаващи ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 10 до 50 секунди. По време на най-ниската концентрация (16 – 36 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 12 до 26 секунди.

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци (n=22), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (РСС), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и НерТест също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. При основното двойно сляпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или Xarelto 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или варфарин с титриране на дозата до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Медианната продължителност на проведеното лечение е 19 месеца, а общата продължителност е до 41 месеца.

34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина и 11,4% са лекувани с клас III антиаритмично средство, включително амиодарон.

Xarelto е с не по-малка ефективност от варфарин за първичната съставна крайна точка за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията по протокол на лечение инсулт или системен емболизъм се наблюдават при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и при 241 на варфарин (2,16% на година) (КР 0,79; ДИ 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 за не по-малка ефективност). От всички рандомизирани пациенти, които са анализирани по ПТТ, първични събития се развиват при 269 на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година) (КР 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; P<0,001 за не по-малка ефективност; P=0,117 за превъзходство). Резултатите за вторичните крайни точки, както са изследвани в йерархичен

порядък в ITT анализа, са показани на Таблица 4.

Сред пациентите в групата на варфарин INR стойностите са в границите на терапевтичния диапазон (2,0 до 3,0) средно 55% от времето (медиана 58%, интерквартилен диапазон 43 до 71). Ефектът на ривароксабан не се различава на ниво централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при квартилите с еднакъв размер (P=0,74 за взаимодействие). В най-горния квартил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) за ривароксабан спрямо варфарин е 0,74 (95% ДИ, 0,49 - 1,12).

Честотата на основните резултати за безопасност (големи и неголеми клинично значими кръвоизливи) са подобни за двете терапевтични групи (вж. Таблица 5).

**Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF**

Проучвана популация	ITT анализ на ефикасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене		
	Хarelto 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) p-стойност, тест за превъзходство
Инсулт и системен емболизъм извън ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0.117
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0.265
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС, съдова смърт и инфаркт на миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Инсулт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Системен емболизъм извън ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Инфаркт на миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464



**Таблица 5: Резултати за безопасност от фаза III ROCKET AF**

Проучвана популация	Пациенти с неклапно предсърдно мъждене <sup>a)</sup>		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност
Големи и неголеми клинично значими кръвоизливи	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Смърт в резултат на кървене*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Кървене от критичен organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Интракраниален кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Кръвопреливане на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Неголеми клинично значими кръвоизливи	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смъртност по всякакви причини	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

\* Номинално значими

В допълнение към проучването фаза III ROCKET AF, е проведено проспективно, постмаркетингово, неинтервенцианално, отворено кохортно проучване с едно рамо (XANTUS) с основен изход, включващ тромбоемболични събития и голямо кървене. 6 785 пациента с неклапно предсърдно мъждене са били включени за профилактика на инсулт и емболия извън централната нервна система (ЦНС) при реални условия. Средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED са били 2,0 при XANTUS, в сравнение със средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED от 3,5 и 2,8 съответно при ROCKET AF. Голямо кървене е наблюдавано при 2,1 случая за 100 пациенто-години. Съобщава се за фатален кръвоизлив при 0,2 случая за 100 пациенто-години и вътречерепен кръвоизлив при 0,4 случая за 100 пациенто-години. Инсулт или емболия извън ЦНС са регистрирани при 0,8 случая за 100 пациенто-години.

Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

#### Пациенти, подложени на кардиоверзио

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайната точка (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани досега с перорални антикоагуланти и лекувани предварително) с неклапно предсърдно мъждене планирано за кардиоверзио, за да се направи сравнение между ривароксабан и адаптирана доза АВК (рандомизирано 2:1), за превенция на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез ТЕЕ (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системен емболизъм несвързан с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечносъдова смърт) са се появили при 5 (0,5%) пациенти в групата на ривароксабан (n=978) и 5 (1,0%) пациента в групата на АВК (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; модифицирана ITT-популация). Основният резултат за безопасност (масивно кървене) се е появил при 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациенти в групите на ривароксабан (n=988) и АВК (n=499) съответно, (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; безопасна популация). Това експлораторно проучване е показало сравнима ефикасност и безопасност между групите на лечение с ривароксабан и АВК в условията на кардиоверзио.

#### Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент

Извършено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) с 2 124 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ, с поставяне на стент за първично атеросклеротично заболяване, за сравняване на безопасността на две схеми на ривароксабан и една VKA-схема. Пациентите са били разпределени на случаен принцип 1:1:1 за обща 12-месечна терапия. Пациенти с анамнеза за инсулт или ПИП са изключени.

Група 1 получава ривароксабан веднъж дневно 15 mg (10 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) плюс P2Y12 инхибитор. Група 2 получава 2,5 mg ривароксабан два пъти дневно заедно с ДТАС (двойна терапия с антитромбоцитни средства, например клопидогрел 75 mg [или заместващия P2Y12 инхибитор] плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина [АСК]) за 1, 6 или 12 месеца, последвана от ривароксабан 15 mg (или 10 mg за пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) веднъж дневно, плюс ниска доза АСК. Група 3 получава коригирана доза VKA плюс ДТАС за 1, 6 или 12 месеца, последвана от коригирана доза VKA, плюс ниска доза АСК.

Първичната крайна точка за безопасност, клинично значимите случаи на кървене, се появяват при 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) участници в група 1, група 2 и група 3, респективно (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 и HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, респективно).

Вторичната крайна точка (съставена от сърдечно-съдови събития СС смърт, МИ или инсулт), е наблюдавана при 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) участници в група 1, група 2 и група 3, съответно. Всяка от схемите на ривароксабан показва значително намаляване на клинично значимите случаи на кървене, в сравнение с VKA-схемата при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент.

Основната цел на PIONEER AF-PCI е оценка на безопасността. Данните относно ефикасността (включително тромбоемболични явления) при тази популация са ограничени.

#### *Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви. Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението е 3,6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението на остър БЕ през първите 3 седмици са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ( $\geq 2,0$ ). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се Xarelto 20 mg веднъж дневно с плацебо.

Проучванията Einstein DVT, PE и Extension използват едни и същи предварително дефинирани първични и вторични резултати за ефикасност. Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съставен от рецидивираща ДВТ, нелетален БЕ и смъртност независимо от причината.

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12-месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ и нефатални симптоматични ДВТ и БЕ. Пациентите с показание за продължително антикоагулантно лечение с терапевтична доза са изключени от проучването. Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Xarelto 20 mg веднъж дневно и Xarelto 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 6) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p < 0,0001$  (тест за не по-малка ефективност)); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална  $p$  стойност  $p = 0,027$ ) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,932$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи), са сходни за двете терапевтични групи.

**Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT**

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи кръвоизливи	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 7) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p=0,0026$  (тест за не по-малка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 – 1,684) ). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 ((95% ДИ: 0,633 – 1,139), номинална  $p$  стойност  $p = 0,275$ ). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,082$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2 412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

**Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE**

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0026$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 2,0); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 8).

**Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и PE**

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 1,75); КР: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс

големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с КР от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална р стойност  $p = 0,0244$ ).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 9) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

**Таблица 9: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension**

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 6 или 12 месеца N = 602	Плацебо 6 или 12 месеца N = 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

\*  $p < 0,0001$  (превъзходство), КР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 10) Xarelto 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите, лекувани с Xarelto 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

**Таблица 10: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice**

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg веднъж дневно N=1 107	Xarelto 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; KP=0,44 (0,27-0,71),  $p=0,0009$  (номинална)

++ Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; KP=0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включващ рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени

стойности за групиране на измерваните основни характеристики, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коригираните КР за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и от 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  при дозата от 2,5 mg и от 10 mg.

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки Xarelto 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Xarelto 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна Xarelto таблетки 10 mg, 15 mg и 20 mg показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и  $C_{max}$  в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е била сравнима при 20 mg ривароксабан приложен перорално като натрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен с  $V_{ss}$  приблизително 50 литра.



### Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Vcsp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

### Специални популации

#### *Пол*

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

#### *Различни категории в зависимост от теглото*

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

#### *Междуетнически различия*

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди.

При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци.

AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено – 2,1 пъти.

Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно PK/PD съотношение между концентрацията и PT.

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

### Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вж. точка 4.4).

### Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (ДВТ) 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6-239) mcg/l.

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 - 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E<sub>max</sub> модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Neoplastin РТ, РТ на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

### Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Макрогол 3350  
Хипромелоза 2910  
Титанов диоксид (Е 171)  
Железен оксид, червен (Е 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от РР/алуминиево фолио в картонени опаковки по 10, 14, 28, 42 или 98 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1, 100 x 1 или в групови опаковки, съдържащи 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки. Блистери от PVC/PVDC/ алуминиево фолио в картонени опаковки по 14 филмирани таблетки. HDPE бутилки с РР капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември, 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан (rivaroxaban).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 21,76 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “20” и триъгълник.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст  $\geq 75$  години, захарен диабет, предшестващ инсулт или преходен исхемичен пристъп.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни. (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ.)

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Профилактика на инсулт и системен емболизъм*

Препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, което представлява и препоръчителната максимална доза.

Лечението с Xarelto трябва да се продължава в дългосрочен план, когато ползата от профилактиката на инсулт и системен емболизъм надвишава риска от кървене (вж. точка 4.4).

Ако бъде пропусната някоя доза, пациентът трябва да приеме Xarelto незабавно и на следващия ден да продължи с приема веднъж дневно съгласно препоръките. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден за компенсиране на пропуснатата доза.

### *Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Препоръчителната доза за начално лечение на остри ДВТ или БЕ е 15 mg два пъти дневно през първите три седмици, последвана от доза от 20 mg веднъж дневно за продължаващото лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапия трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДНТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се смята, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика, трябва да се има предвид прием на Xarelto 10 mg веднъж дневно и Xarelto 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията трябва да се определи и дозата да се избере индивидуално след внимателна оценка на съотношението между ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

	Период от време	Схема на прилагане	Обща дневна доза
Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	От Ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	След завършване на най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

За улесняване преминаването от доза 15 mg към доза 20 mg след Ден 21 е налична 4- седмична опаковка Xarelto за започване на лечение на ДВТ/БЕ.

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Xarelto за един ден. В подобен случай могат да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

Ако във фазата на лечение с един прием на ден се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се използва двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

### *Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Xarelto*

За пациентите, които са на лечение за профилактика на инсулт и системен емболизъм, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато Международното Нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR)  $e \leq 3,0$ .

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато INR  $e \leq 2,5$ .

При преминаване от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на

антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към антагонисти на витамин К (АВК)*

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на  $INR \geq 2,0$ . През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### *Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към парентерални антикоагуланти*

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Xarelto.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране:

- За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).
- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).  
Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при деца под 18-годишна възраст.

#### *Пациенти, подложени на кардиоверзио*

Приемът на Xarelto може да започне или да продължи при пациенти, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При кардиоверзио насочвано от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които не са били лекувани с антикоагуланти, лечението с Xarelto трябва да започне най-малко 4 часа преди кардиоверзиото, за да се гарантира адекватна антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). При всички пациенти, преди кардиоверзио трябва да се потърси потвърждение, че пациентът е приел Xarelto, както е предписано. При вземане на решение за започване на терапия и определяне на продължителността ѝ, трябва да се имат предвид установените препоръки от ръководствата за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

#### *Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ (перкутанна коронарна интервенция) с поставяне на стент*

Има ограничен опит по отношение на намалена доза 15 mg веднъж дневно (или 10 mg Xarelto веднъж дневно за пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане [креатининов клирънс 30 - 49 ml/min]), в допълнение към P2Y12 инхибитора за 12 месеца максимум, при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които се нуждаят от перорална антикоагулантна терапия и са били подложени на ПКИ с поставяне на стент (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Натрошената таблетка Xarelto може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода. След прилагането на натрошени филмирани таблетки Xarelto от 15 mg или 20 mg, дозата трябва да бъде последвана незабавно от ентéralно хранене (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде сметено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артеровенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Препоръчва се клинично наблюдение, съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

##### Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия.

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, нивата на ривароксабан, измерени с калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, могат да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургия (вж. точка 5.1 и 5.2)

##### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с

креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан, (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

#### Други рискови фактори за кървене

Както и с други антитромботични средства, ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастро-езофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

#### Пациенти с клапни протези

Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto не се препоръчва при тези пациенти.

#### Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент

Налични са клинични данни, получени от интервенционално проучване, с основна цел изследване на безопасността при пациентите с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент. Данните за ефикасността при тази популация са ограничени (вж. точки 4.2 и 5.1). Липсват данни за такива пациенти с анамнеза за инсулт/ПИП.

#### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболиза или белодробна емболектомия

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto не са установени при тези клинични ситуации .

### Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромбопрофилактика. Няма клиничен опит с употребата на 20 mg ривароксабан в тези ситуации.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък. Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно. За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, трябва да са минали след последното приложение на ривароксабан (вж. точка 5.2).

След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.

При поява на травматична пункция, приложението на ривароксабан трябва да бъде отложено с 24 часа.

### Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция Xarelto 20 mg трябва да бъде спряно по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар.

Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

### Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точка 5.2).

### Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи, началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

#### Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например, кларитромицин (500 mg два пъти дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, е води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на  $C_{max}$  – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и  $C_{max}$  на ривароксабан. Взаимодействието с еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с леко бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване от 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната  $C_{max}$ . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: виж точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедарон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

##### Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

### НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на Р-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

### SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

### Варфарин

Преминаването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Neoplastin) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели като активност на анти-фактор Ха, PiCT и Нептест, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната доза варфарин, всички показатели (вкл. PT, aPTT, инхибиране на активността на фактор Ха и ETP) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при C<sub>trough</sub> на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

#### Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. РТ, аРТТ, НерТест) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детороден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

#### Кърмене

Безопасността и ефикасността на Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

#### Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xarelto повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III**

Показание	Брой пациенти *	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС)	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца

\*Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 2) (вж. точка 4.4 и “Описание на избрани нежелани реакции,, по-долу). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (13,8%).

**Таблица 2: Честота на събитията на кървене\* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания фаза III**

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**

\* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

\*\* В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития.

#### Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органични класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.



**Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба\***

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) <sup>A</sup> , Тромбоцитопения			
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, Ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<b>Нарушения на очите</b>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<b>Сърдечни нарушения</b>				
	Тахикардия			
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипотония, хематом				*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Епистаксис, хемоптизис				
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек <sup>A</sup> , диария, повръщане <sup>A</sup>	Сухота в устата			
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Повишаване на трансминазите	Чернодробно увреждане , Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>A</sup> , повишена GGT <sup>A</sup>	Жълтеница , Повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), Холестаза, Хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Болка в крайниците <sup>A</sup>	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия <sup>B</sup> ), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) <sup>A</sup>				Бъбречна недостатъчност/ остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Повишена температура <sup>A</sup> , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток <sup>A</sup>		
<b>Изследвания</b>				
	Повишен LDH <sup>A</sup> , повишена липаза <sup>A</sup> , повишена амилаза <sup>A</sup>			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секреция от рани <sup>А</sup>		Съдова псевдоаневризма <sup>С</sup>		

А: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

В: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години

С: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

\* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на значително тежко кървене като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на лимитирано насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан.

В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

### Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2).

Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

#### Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

### Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (РТ) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ( $r=0,98$ ), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти.

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидиви, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 секунди, а за 20 mg ривароксабан веднъж дневно от 15 до 30 секунди. По време на най-ниската концентрация (8 - 16 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 секунди, а за 20 mg веднъж дневно (18 - 30 часа след приема на таблетката) от 13 до 20 секунди.

При пациентите с неклапно предсърдно мъждене, получаващи ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 10 до 50 секунди. По време на най-ниската концентрация (16 - 36 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 12 до 26 секунди.

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ( $n=22$ ), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

### Клинична ефикасност и безопасност

*Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене. При основното двойно сляпо проучване ROCKET AF 14 264 пациенти са разпределени да получават или Xarelto 20 mg веднъж дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min), или варфарин с титриране на дозата до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0). Медианната продължителност на проведеното лечение, е 19 месеца, а общата продължителност е до 41 месеца.

34,9% от пациентите са лекувани с ацетилсалицилова киселина и 11,4% са лекувани с клас III антиаритмично средство, включително амиодарон.

Xarelto е с не по-малка ефективност от варфарин за първичната съставна крайна точка за инсулт и системен емболизъм извън ЦНС. В популацията по протокол на лечение инсулт или системен емболизъм се наблюдават при 188 пациенти на ривароксабан (1,71% на година) и при 241 на варфарин (2,16% на година) (КР 0,79; ДИ 95%, 0,66 - 0,96;  $P<0,001$  за не по-малка

ефективност). От всички рандомизирани пациенти, които са анализирани по ИТТ, първични събития се развиват при 269 на ривароксабан (2,12% на година) и 306 на варфарин (2,42% на година) (КР 0,88; 95% ДИ, 0,74 - 1,03; P<0,001 за не по-малка ефективност; P=0,117 за превъзходство). Резултатите за вторичните крайни точки, както са изследвани в йерархичен порядък в ИТТ анализа, са показани на Таблица 4.

Сред пациентите в групата на варфарин INR стойностите са в границите на терапевтичния диапазон (2,0 до 3,0) средно 55% от времето (медиана 58%, интерквартилен диапазон 43 до 71). Ефектът на ривароксабан не се различава на ниво централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при квартилите с еднакъв размер (P=0,74 за взаимодействие). В най-горния квартил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) за ривароксабан спрямо варфарин е 0,74 (95% ДИ, 0,49 - 1,12).

Честотата на основните резултати за безопасност (големи и неголеми клинично значими кръвоизливи) са подобни за двете терапевтични групи (вж. Таблица 5).

**Таблица 4: Резултати за ефикасност от фаза III ROCKET AF**

Проучвана популация	ИТТ анализ на ефикасността при пациенти с неклапно предсърдно мъждене		
	Харелто 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) p-стойност, тест за превъзходство
Терапевтична доза			
Инсулт и системен емболизъм извън ЦНС	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смърт	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС, съдова смърт и инфаркт на миокарда	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Инсулт	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Системен емболизъм извън ЦНС	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Инфаркт на миокарда	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

**Таблица 5: Резултати за безопасност от фаза III ROCKET AF**

Проучвана популация	Пациенти с неклапно предсърдно мъждане <sup>a)</sup>		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg един път дневно (15 mg веднъж дневно при пациенти с умерено бъбречно увреждане)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	Варфарин титриран до INR 2,5 (терапевтични граници 2,0 до 3,0)  Честота на събитието (100 пациенто-години)	КР (95% ДИ) р-стойност
Големи и не-големи клинично значими кръвоизливи	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Големи кръвоизливи	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Смърт в резултат на кръвене*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Кървене от критичен орган*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Интракраниален кръвоизлив*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Спад на хемоглобина*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Кръвопреливане на 2 или повече единици еритроцити или цяла кръв*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Неголеми клинично значими кръвоизливи	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Смъртност по всякакви причини	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

а) Популация, изпитвана по отношение на безопасност, на лечение

\* Номинално значими

В допълнение към проучването фаза III ROCKET AF, е проведено проспективно, постмаркетингово, неинтервенцианално, отворено кохортно проучване с едно рамо (XANTUS) с основен изход, включващ тромбоемболични събития и голямо кръвене. 6 785 пациента с неклапно предсърдно мъждане са били включени за профилактика на инсулт и емболия извън централната нервна система (ЦНС) при реални условия. Средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED са били 2,0 при XANTUS, в сравнение със средните резултати на CHADS2 и HAS-BLED от 3,5 и 2,8 съответно при ROCKET AF. Голямо кръвене е наблюдавано при 2,1 случая за 100 пациенто-години. Съобщава се за фатален кръвоизлив при 0,2 случая за 100 пациенто-години и вътречерепен кръвоизлив при 0,4 случая за 100 пациенто-години. Инсулт или емболия извън ЦНС са регистрирани при 0,8 случая за 100 пациенто-години. Тези наблюдения в реални условия са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

### Пациенти, подложени на кардиоверзио

Проспективно, рандомизирано, отворено, многоцентрово, експлораторно проучване със заслепена оценка на крайната точка (X-VERT) е проведено при 1 504 пациенти (нелекувани досега с перорални антикоагуланти и лекувани предварително) с неклапно предсърдно мъждене планирано за кардиоверзио, за да се направи сравнение между ривароксабан и адаптирана доза АВК (рандомизирано 2:1), за превенция на сърдечносъдови събития. Използвани са стратегии с помощта на насочване чрез ТЕЕ (1-5 дни предварително лечение) или конвенционално кардиоверзио (най-малко три седмици предварително лечение). Първичните резултати за ефикасност (всички инсулти, преходна исхемична атака, системен емболизъм несвързан с ЦНС, инфаркт на миокарда (МИ) и сърдечносъдова смърт) са се появили при 5 (0,5%) пациенти в групата на ривароксабан (n=978) и 5 (1,0%) пациента в групата на АВК (n=492; RR 0,50; 95% CI 0.15-1,73; модифицирана ITT-популация). Основният резултат за безопасност (масивно кървене) се е появил при 6 (0,6%) и 4 (0,8%) пациенти в групите на ривароксабан (n=988) и АВК (n=499) съответно (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; безопасна популация). Това експлораторно проучване е показало сравнима ефикасност и безопасност между групите на лечение с ривароксабан и АВК в условията на кардиоверзио.

### Пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които подлежат на ПКИ с поставяне на стент

Извършено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (PIONEER AF-PCI) с 2124 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ, с поставяне на стент за първично атеросклеротично заболяване, за сравняване на безопасността на две схеми на ривароксабан и една VKA-схема. Пациентите са били разпределени на случаен принцип 1:1:1 за обща 12-месечна терапия. Пациенти с анамнеза за инсулт или ПИП са изключени.

Група 1 получава ривароксабан веднъж дневно 15 mg (10 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) плюс P2Y12 инхибитор. Група 2 получава 2,5 mg ривароксабан два пъти дневно заедно с ДТАС (двойна терапия с антитромбоцитни средства, например клопидогрел 75 mg [или заместващия P2Y12 инхибитор] плюс ниска доза ацетилсалицилова киселина [АСК]) за 1, 6 или 12 месеца, последвана от ривароксабан 15 mg (или 10 mg за пациенти с креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) веднъж дневно, плюс ниска доза АСК. Група 3 получава коригирана доза VKA плюс ДТАС за 1, 6 или 12 месеца, последвана от коригирана доза VKA, плюс ниска доза АСК.

Първичната крайна точка за безопасност, клинично значимите случаи на кървене, се появяват при 109 (15,7%), 117 (16,6%) и 167 (24,0%) участници в група 1, група 2 и група 3, респективно (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p<0,001 и HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, респективно).

Вторичната крайна точка (съставена от сърдечно-съдови събития СС смърт, МИ или инсулт), е наблюдавана при 41 (5,9%), 36 (5,1%) и 36 (5,2%) пациенти в група 1, група 2 и група 3, съответно. Всяка от схемите на ривароксабан показва значително намаляване на клинично значимите случаи на кървене, в сравнение с VKA-схемата при пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са били подложени на ПКИ с поставяне на стент.

Основната цел на PIONEER AF-PCI е оценка на безопасността. Данните относно ефикасността (включително тромбоемболични явления) при тази популация са ограничени.

### *Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви.

Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от



това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението на остър БЕ през първите 3 седмици са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ( $\geq 2,0$ ). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се Xarelto 20 mg веднъж дневно с плацебо.

Проучванията Einstein DVT, PE и Extension използват едни и същи предварително дефинирани първични и вторични резултати за ефикасност. Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съставен от рецидивираща ДВТ, нелетален БЕ и смъртност независимо от причината.

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12-месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ и нефатални симптоматични ДВТ и БЕ. Пациентите с показание за продължително антикоагулантно лечение с терапевтична доза са изключени от проучването.

Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Xarelto 20 mg веднъж дневно и Xarelto 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 6) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p < 0,0001$  (тест за не по-малка ефективност)); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (тест за превъзходство)).

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ= 0,47 - 0,95), номинална  $p$  стойност  $p = 0,027$ ) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно ТТТ (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,932$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ; 0,35 - 1,35).

Честотата на първичните резултати, свързани с безопасността (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и вторичните резултати свързани с безопасността (големи кръвоизливи) е сходна при двете терапевтични групи.

**Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT**

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи кръвоизливи	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p=0,076$  (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 7) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p=0,0026$  (тест за не по-малка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 - 1,684) ). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 ((95% ДИ: 0,633 - 1,139), номинална  $p$  стойност  $p = 0,275$ ). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно ТТТ (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,082$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

**Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE**

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0026$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 8).

**Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и PE**

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 1,75); КР: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с КР от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална р стойност  $p = 0,0244$ ).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 9) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

**Таблица 9: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension**

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 6 или 12 месеца N = 602	Плацебо 6 или 12 месеца N = 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

\*  $p < 0,0001$  (превъзходство), КР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 10) Xarelto 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите, лекувани с Xarelto 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

**Таблица 10: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice**

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg веднъж дневно N=1 107	Xarelto 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p = 0,0009$  (номинална)

++ Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенционално, отворено кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включващ рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в клиничната практика. Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени

стойности за групиране на измерваните основни характеристики, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коририраните КР за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и от 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  при дозата от 2,5 mg и от 10 mg.

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки Xarelto 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Xarelto 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна Xarelto таблетки 10 mg, 15 mg и 20 mg показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и  $C_{max}$  в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва. Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е била сравнима при 20 mg ривароксабан приложен перорално като натрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен с  $V_{ss}$  приблизително 50 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Vcsp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

### Специални популации

#### *Пол*

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

#### *Различни категории в зависимост от теглото*

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

#### *Междуетнически различия*

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди.

При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци.

AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено – 2,1 пъти.

Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно PK/PD съотношение между концентрацията и PT.

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

### Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вж. точка 4.4).

### Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (ДВТ) 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6 - 239) mcg/l.

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко крайни фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е проучено след прилагане на широк диапазон от дози (5 - 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E<sub>max</sub> модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Neoplastin РТ, РТ на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

### Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (посимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Макрогол 3350  
Хипромелоза 2910  
Титанов диоксид (Е 171)  
Железен оксид, червен (Е 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PP/алуминиево фолио в картонени опаковки по 10, 14, 28 или 98 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1, 100 x 1 или в групови опаковки, съдържащи 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.  
Блистери от PVC/PVDC/ алуминиево фолио в картонени опаковки по 14 филмирани таблетки.  
HDPE бутилки с PP капачка на винт, съдържащи 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември, 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Опаковка за Започване на Лечението

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xarelto 15 mg филмирани таблетки

Xarelto 20 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 15 mg ривароксабан (rivaroxaban).

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 20 mg ривароксабан (rivaroxaban).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 24,13 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 21,76 mg лактоза (като монохидрат), вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

15 mg филмирана таблетка: червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “15” и триъгълник.

20 mg филмирана таблетка: кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки (диаметър 6 mm, радиус на извивката 9 mm), означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна с “20” и триъгълник.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни. (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ.)

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Препоръчителната доза за начално лечение на остри ДВТ или БЕ е 15 mg два пъти дневно през първите три седмици, последвана от доза от 20 mg веднъж дневно за продължаващото лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Трябва да се има предвид краткосрочна терапия (най-малко 3 месеца) при пациенти с ДВТ или БЕ, провокирани от големи преходни рискови фактори (т.е. скорошна голяма операция или травма). По-продължителна терапията трябва да се има предвид при пациенти с провокирани ДВТ или БЕ, несвързани с големи преходни рискови фактори, непровокирани ДВТ или БЕ или анамнеза за рецидивиращи ДВТ или БЕ.

Когато е показана по-продължителна профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (след завършване на поне 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ), препоръчителната доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти, при които се смята, че рискът от рецидивиращи ДВТ или БЕ е висок, като тези с усложнени съпътстващи заболявания, или които са развили рецидивиращи ДВТ или БЕ при по-продължителна профилактика, трябва да се има предвид прием на Xarelto 10 mg веднъж дневно и Xarelto 20 mg веднъж дневно.

Продължителността на терапията трябва да се определи и дозата да се избере индивидуално след внимателна оценка на съотношението между ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

	Период от време	Схема на прилагане	Обща дневна доза
Лечение и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	Ден 1-21	15 mg два пъти дневно	30 mg
	От Ден 22 нататък	20 mg веднъж дневно	20 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ	След завършване на най-малко 6-месечна терапия за ДВТ или БЕ	10 mg веднъж дневно или 20 mg веднъж дневно	10 mg или 20 mg

4-седмичната опаковка за започване на лечението на Xarelto е предназначена за пациенти, които ще преминат от доза 15 mg два пъти дневно към доза 20 mg веднъж дневно след Ден 22 (вж. точка 6.5).

За пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, за които е решено да приемат по 15 mg веднъж дневно след Ден 22, са налични други опаковки, съдържащи само 15 mg филмирани таблетки (вижте инструкциите за дозиране по-долу, в точка „Специални популации“).

Ако във фазата на лечение с 15 mg два пъти дневно (ден 1 - 21) се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto, за да се осигури общо прието количество от 30 mg Xarelto за един ден. В подобен случай могат да бъдат приети две таблетки от 15 mg наведнъж. Пациентът трябва да продължи редовния прием на 15 mg два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

Ако във фазата на лечение с един прием на ден се пропусне един прием, пациентът трябва незабавно да приеме Xarelto и трябва да продължи редовния прием веднъж дневно на следващия ден, както е препоръчано. Не трябва да се използва двойна доза в рамките един и същи ден, за да се компенсира пропуснатата доза.

#### *Преминаване от лечение с антагонисти на витамин К (АВК) към Xarelto*

За пациентите, които са на лечение за ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви, АВК трябва да се спрат и да се започне лечението с Xarelto, когато International Normalised Ratio (INR) е  $\leq 2,5$ . При преминаване от лечение с АВК към лечение с Xarelto стойностите на INR ще бъдат фалшиво повишени след приема на Xarelto. INR не е валиден параметър за измерване на антикоагулантната активност на Xarelto и следователно не трябва да се използва (вж. точка 4.5).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към антагонисти на витамин К (АВК)*

Има вероятност антикоагулацията да бъде неадекватна в хода на преминаването от лечение с Xarelto към АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация при преминаване към алтернативен антикоагулант. Трябва да се отбележи, че Xarelto може да обуслови повишени стойности на INR.

При пациенти, преминаващи от лечение с Xarelto към АВК, АВК трябва да се приемат паралелно до достигане на  $INR \geq 2,0$ . През първите два дни от преходния период трябва да се прилага стандартната начална доза АВК, след което дозата на АВК трябва да е според резултатите за INR. Докато пациентите приемат едновременно Xarelto и АВК, INR не трябва да се изследва по-рано от 24 часа след предходната доза, а само непосредствено преди следващата доза Xarelto. След като се преустанови приема на Xarelto, INR може да се изследва и резултатите да са надеждни поне 24 часа след приема на последната доза (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### *Преминаване от лечение с парентерални антикоагуланти към Xarelto*

При пациентите, които в момента получават парентерални антикоагуланти, преустановяването на парентералния антикоагулант и започването на Xarelto трябва да се осъществят 0 до 2 часа преди момента за следващото планово приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. нискомолекулен хепарин) или в момента на спиране на продължителното приложение на парентералния лекарствен продукт (напр. интравенозен нефракциониран хепарин).

#### *Преминаване от лечение с Xarelto към парентерални антикоагуланти*

Приложете първата доза от парентералния антикоагулант в момента, когато трябва да се приеме следващата доза Xarelto.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Ограничените клинични данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) показват, че плазмените концентрации на ривароксабан са значително повишени. По тази причина Xarelto трябва да се прилага внимателно при тези пациенти. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс  $< 15$  ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) са валидни следните препоръки за дозиране:

- За лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ: Пациентите трябва да бъдат лекувани с 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. След това, когато препоръчителната доза е 20 mg един път дневно, трябва да се обмисли намаляване на дозата от 20 mg веднъж дневно на 15 mg един път дневно, ако оцененият риск от кървене за пациента надхвърля риска от рецидивиращи ДВТ и БЕ. Препоръката за употребата на 15 mg се основава на фармакокинетично моделиране и не е проучвана при тези клинични условия (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Когато препоръчителната доза е 10 mg един път дневно, не се налага тя да бъде коригирана.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min) (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цирроза с Child Pugh B и C (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Популация в старческа възраст*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Телесно тегло*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Пол*

Без корекция на дозата (вж. точка 5.2)

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Xarelto при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при деца под 18-годишна възраст.

#### Начин на приложение

Xarelto е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетката Xarelto може да се натроши и смеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди употреба и да се приложи перорално.

Натрошената таблетка Xarelto може да се прилага също и чрез стомашна сонда след потвърждение, че сондата е правилно разположена в стомаха. Натрошената таблетка трябва да се прилага през стомашна сонда в малко количество вода, след което сондата трябва да бъде промита с вода. След прилагането на натрошени филмирани таблетки Xarelto от 15 mg или 20 mg дозата трябва да бъде последвана незабавно от ентерално хранене (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно, клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде сметено, че представлява значим риск за голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск за кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни езофагеални варици, артеровенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Едновременното лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, аписабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цирроза с Child Pugh B и C (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Препоръчва се клинично наблюдение, съответстващо на провежданата антикоагулация в хода на целия период на лечение.

##### Риск от хеморагия

Както и с други антикоагуланти, пациентите, които приемат Xarelto, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на кървене. Препоръчва се употребата с повишено внимание при състояния с повишен риск за хеморагия. Приложението на Xarelto трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия.

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за белези и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след началото на лечението (вж. точка 4.8).

При всяко неизяснено понижаване на хемоглобина или кръвното налягане трябва да се търси източник на кървене.

Въпреки че лечението с ривароксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, нивата на ривароксабан, измерени с калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха могат да бъдат полезни в извънредни ситуации, когато данните за експозицията на ривароксабан може да помогнат за вземане на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургия (вж. точка 5.1 и 5.2)

##### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е възможно плазмените нива на ривароксабан да бъдат значително повишени (средно 1,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене. Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min. Не се препоръчва употребата при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Xarelto трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи едновременно други лекарства, които повишават плазмените концентрации на ривароксабан (вж. точка 4.5).

##### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp и по тази причина могат да повишат плазмената концентрация на ривароксабан до клинично значимо ниво (средно 2,6 пъти), което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са на лечение с лекарствени продукти, които повлияват хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина и инхибитори на тромбоцитната агрегация или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина

(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). При пациентите с риск за улцерозно стомашно-чревно заболяване може да се помисли за подходящо профилактично лечение (вж. точка 4.5).

#### Други рискови фактори за кървене

Както и с други антитромботични средства ривароксабан не се препоръчва при пациенти с повишен риск от кървене, като:

- вродени или придобити нарушения в кръвосъсирването
- неконтролирана тежка артериална хипертония
- друго стомашно-чревно заболяване без активно разязвяване, което потенциално може да доведе до усложнения с кървене (напр. възпалително заболяване на червата, езофагит, гастрит и гастро-езофагеална рефлуксна болест)
- съдова ретинопатия
- бронхиектазии или анамнеза за кървене в белия дроб

#### Пациенти с клапни протези

Безопасността и ефикасността на Xarelto не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране; по тази причина, няма данни в подкрепа на това, че Xarelto осигурява адекватна антикоагулация в тази популация пациенти. Лечението с Xarelto не се препоръчва при тези пациенти.

#### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, които се нуждаят от тромболиза или белодробна емболектомия.

Xarelto не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или на които може да се направи тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на Xarelto не са установени при тези клинични ситуации.

#### Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се използва невроаксиална анестезия (спинала/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, третирани с антитромботични средства за превенция на тромбоемболични усложнения, са подложени на риск от поява на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до дългосрочна или трайна парализа. Този риск може да се повиши от постоперативната употреба на въвеждащ епидурален катетър или едновременната употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Рискът може да се повиши също така и от травматична или многократна епидурална или спинална пункция.

Пациентите трябва често да бъдат проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, дискомфорт в червата или пикочния мехур). Ако бъде констатиран неврологичен дефицит, са необходими спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция, лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациенти на антикоагулантна терапия или пациенти, които ще бъдат подложени на антикоагулантна терапия, за тромбoproфилактика. Няма клиничен опит с употребата на 15 mg или 20 mg ривароксабан в тези ситуации.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с едновременното прилагане на ривароксабан и невроаксиална (епидурална /спинална) анестезия или спинална пункция, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на ривароксабан. Поставянето или премахването на епидурален катетър или лумбална пункция се извършва най-добре, когато антикоагулантният ефект на ривароксабан се оценява като нисък. Въпреки това, точното време за постигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект за всеки пациент не е известно. За отстраняването на епидуралния катетър и въз основа на общите фармакокинетични характеристики, поне 2x полуживота, т.е. най-малко 18 часа при млади пациенти или 26 часа при пациенти в старческа възраст, трябва да са минали след последното приложение на ривароксабан (вж. точка 5.2).

След отстраняването на катетъра, трябва да изминат най-малко 6 часа преди приложение на следващата доза ривароксабан.



При поява на травматична пункция, приложението на ривароксабан трябва да бъде отложено с 24 часа.

#### Препоръки за дозирането преди и след инвазивни процедури или хирургични интервенции

Ако се налага провеждане на инвазивна процедура или хирургична интервенция, Xarelto 15 mg/ Xarelto 20 mg трябва да бъде спрян по възможност поне 24 часа преди интервенцията и въз основа на клиничната преценка на лекуващия лекар.

Ако процедурата не може да бъде отложена, трябва да се прецени повишеният риск от кървене спрямо спешността на интервенцията.

Приемът на Xarelto трябва да се възобнови възможно най-скоро след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, ако клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза, както е определено от лекуващия лекар (вж. точка 5.2).

#### Популация в старческа възраст

С увеличаването на възрастта може да се увеличи рискът от хеморагия (вж. точка 5.2).

#### Дерматологични реакции

По време на постмаркетингово наблюдение във връзка с употребата на ривароксабан се съобщава за сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и DRESS синдром (вж. точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-голям риск от тези реакции в началото на терапията: в повечето случаи, началото на реакцията се проявява през първите седмици от лечението. Ривароксабан трябва да се преустанови при първа поява на тежък кожен обрив (напр. разпространяващ се, интензивен и/или свързан с образуването на мехури) или друг признак на свръхчувствителност, свързан с лезии на лигавицата.

#### Информация за помощните вещества

Xarelto съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на ривароксабан и кетоконазол (400 mg един път дневно) или ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 2,6 пъти / 2,5 пъти по-висока средна AUC на ривароксабан и 1,7 пъти / 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  със значително повишаване на фармакодинамичните ефекти, което може да доведе до повишен риск от кървене. По тази причина не се препоръчва употребата на Xarelto при пациенти, които получават едновременно системно лечение с азолови антимикотици като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол или с HIV-протеазни инхибитори. Тези активни вещества са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.4).

Очаква се активни вещества, които силно инхибират само един от пътищата на елиминиране на ривароксабан или CYP3A4 или P-gp да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на ривароксабан. Например, кларитромицин (500 mg два пъти дневно), който се приема за силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на P-gp, води до повишаване на средната AUC на ривароксабан с 1,5 пъти и на  $C_{max}$  – с 1,4 пъти. Взаимодействието с кларитромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бърбечно увреждане: вж. точка 4.4).

Еритромицин (500 mg три пъти дневно), който инхибира умерено CYP3A4 и P-gp, води до 1,3 пъти повишение на средната AUC и  $C_{max}$  на ривароксабан. Взаимодействието с еритромицин вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти.

При лица с леко бъбречно увреждане еритромицин (500 mg три пъти дневно) води до 1,8-кратно повишаване на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. При лица с умерено бъбречно увреждане еритромицин е довел до 2,0 пъти повишение на средната AUC на ривароксабан и 1,6 пъти повишение на  $C_{max}$  в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Ефектът на еритромицин е адитивен към този на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4).

Флуконазол (400 mg един път дневно), който се смята за умерен инхибитор на CYP3A4, води до повишаване с 1,4 пъти на средната AUC на ривароксабан и 1,3 пъти на средната  $C_{max}$ . Взаимодействието с флуконазол вероятно не е клинично значимо при повечето пациенти, но може да бъде потенциално значимо при високорискови пациенти. (За пациенти с бъбречно увреждане: виж точка 4.4).

Като се имат предвид ограничените клинични данни с дронедазон, едновременното приложение с ривароксабан трябва да се избягва.

#### Антикоагуланти

След комбинирано приложение на еноксапарин (еднократна доза от 40 mg) и ривароксабан (еднократна доза от 10 mg) е наблюдаван адитивен ефект върху активността на антифактор Ха, без никакви допълнителни ефекти по отношение на коагулационните тестове (PT, aPTT).

Еноксапарин не е повлиял фармакокинетиката на ривароксабан.

Поради повишения риск от кървене е необходимо внимание при пациенти, които са на едновременно лечение с други антикоагуланти (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### НСПВС/инхибитори на тромбоцитната агрегация

Не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след едновременно приложение на ривароксабан (15 mg) и 500 mg напроксен. Въпреки това е възможно да има пациенти с по-изразен фармакодинамичен отговор.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и 500 mg ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел (300 mg начална доза, последвана от 75 mg поддържаща доза) не е показал фармакокинетично взаимодействие с ривароксабан (15 mg), но е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене при една подгрупа пациенти, което не е корелирало с агрегацията на тромбоцитите, нивата на P-селектин или GPIIb/IIIa рецепторите.

Необходимо е внимание при пациенти, които едновременно са лекувани с НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) и инхибитори на тромбоцитната агрегация, понеже тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

#### SSRI/SNRI

Както при други антикоагуланти може да съществува възможност пациентите да са с повишен риск от кървене в случай на съпътстваща употреба със SSRI или SNRI поради ефекта им върху тромбоцитите, за който се съобщава. При съпътстваща употреба в клиничната програма с ривароксабан, във всички групи на лечение се наблюдава числено по-висока честота на голям или неголям клинично значим кръвоизлив.

#### Варфарин

Преминаването от лечение с антагониста на витамин К варфарин (INR 2,0 до 3,0) към лечение с ривароксабан (20 mg) или от ривароксабан (20 mg) към варфарин (INR 2,0 до 3,0) повишава съотношението протромбиново време/INR (Neoplastin) повече от адитивно (възможно е да се наблюдават отделни стойности на INR до 12), докато ефектите по отношение на aPTT, инхибирането на активността на фактор Ха и потенциала на ендогенния тромбин са адитивни. При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на ривароксабан в периода на смяната на терапията могат да се използват показатели като активност на анти-фактор Ха, PiCT и HepTest, понеже тези тестове не се повлияват от варфарин. На четвъртия ден след последната

доза варфарин, всички показатели (вкл. РТ, аРТТ, инхибиране на активността на фактор Ха и ЕТР) отразяват единствено ефекта на ривароксабан.

При желание да се изследват фармакодинамичните ефекти на варфарин в периода на смяна на терапията може да се използва измерването на INR при  $C_{trough}$  на ривароксабан (24 часа след предходния прием на ривароксабан), тъй като този показател се повлиява в минимална степен от ривароксабан в тази времева точка.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между варфарин и ривароксабан.

#### Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на ривароксабан и мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до около 50% понижаване на средната AUC за ривароксабан, с успоредно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на ривароксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на ривароксабан. Затова трябва да се избягва едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, освен ако пациентът не се следи внимателно за белези и симптоми на тромбоза.

#### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ривароксабан и мидазолам (субстрат на CYP3A4), дигоксин (субстрат на P-gp), аторвастатин (субстрат на CYP3A4 и P-gp) или омепразол (инхибитор на протонната помпа). Ривароксабан нито инхибира, нито индуцира някоя от основните изоформи на CYP, например CYP3A4.

#### Лабораторни показатели

Коагулационните параметри (напр. РТ, аРТТ, НерТест) се повлияват според очакванията с оглед на механизма на действие на ривароксабан (вж. точка 5.1).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността и ефикасността на Xarelto при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че ривароксабан преминава през плацентата, Xarelto е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детороден потенциал трябва да избягват да забременяват по време на лечението с ривароксабан.

#### Кърмене

Безопасността и ефикасността на Xarelto при кърмещи жени не са установени. Проучванията при животни показват, че ривароксабан се секретира в млякото. По тази причина Xarelto е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

#### Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с ривароксабан при хора за оценка на ефектите по отношение на фертилитета. При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Xarelto повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за нежелани реакции, като синкоп (честота: нечести) и замаяност (честота: чести) (вж. точка 4.8). Пациентите, при които се развият тези нежелани реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ривароксабан е проучена в тринадесет клинични проучвания фаза III, обхващащи 53 103 пациенти, експонирани на ривароксабан (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Брой проучени пациенти, обща дневна доза и максимална продължителност на лечението при проучвания фаза III**

Показание	Брой пациенти*	Обща дневна доза	Максимална продължителност на лечението
Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6 097	10 mg	39 дни
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	3 997	10 mg	39 дни
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	6 790	Ден 1 - 21: 30 mg Ден 22 и след това: 20 mg След най-малко 6 месеца: 10 mg или 20 mg	21 месеца
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	7 750	20 mg	41 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	10 225	5 mg или 10 mg съответно, приложени едновременно с АСК или с АСК плюс клопидогрел или тиклопидин	31 месеца
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	18 244	5 mg, приложени едновременно с АСК или 10 mg самостоятелно	47 месеца

\*Пациенти, които са били експонирани на поне една доза ривароксабан

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, които получават ривароксабан, са били хеморагии (Таблица 2) (вж. точка 4.4 и “Описание на избрани нежелани реакции,, по-долу). Най-често съобщаваните хеморагии са епистаксис (4,5%) и кървене в стомашно-чревния тракт (3,8%).

**Таблица 2: Честота на събитията на кървене\* и анемия при пациенти с експозиция на ривароксабан в завършилите проучвания фаза III:**

Показание	Всякакъв тип кървене	Анемия
Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става	6,8% от пациентите	5,9% от пациентите
Профилактика на ВТЕ при нехирургични пациенти	12,6% от пациентите	2,1% от пациентите
Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидиви	23% от пациентите	1,6% от пациентите
Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене	28 на 100 пациентогодини	2,5 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС	22 на 100 пациентогодини	1,4 на 100 пациентогодини
Профилактика на атеротромботични събития при пациенти с КАБ/ПАБ	6,7 на 100 пациентогодини	0,15 на 100 пациентогодини**

\* Всички събития на кървене от всички проучвания с ривароксабан са събрани, докладвани и оценени.

\*\* В проучването COMPASS се наблюдава ниска честота на анемия, тъй като е приложен селективен подход за събиране на нежелани събития.

#### Списък на нежелани реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции, свързани с Xarelto, са обобщени в Таблица 3 по-долу по системно-органични класове (по MedDRA) и по честота.

В зависимост от честотата те се определят като:

много чести ( $\geq 1/10$ )

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

много редки ( $< 1/10\ 000$ )

снеизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

**Таблица 3: Всички нежелани реакции са съобщени при пациенти в клинични изпитвания фаза III или при постмаркетингова употреба\***

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Анемия (вкл. съответни лабораторни параметри)	Тромбоцитоза (вкл. повишаване на броя на тромбоцитите) <sup>A</sup> , Тромбоцитопения			
<b>Нарушения на имунната система</b>				
	Алергична реакция, алергичен дерматит, Ангиоедем и алергичен оток		Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок	
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Замаяност, главоболие	Мозъчен и вътречерепен кръвоизлив, синкоп			
<b>Нарушения на очите</b>				
Очен кръвоизлив (вкл. конюнктивален кръвоизлив)				
<b>Сърдечни нарушения</b>				
	Тахикардия			
<b>Съдови нарушения</b>				
Хипотония, хематом				
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Епистаксис, хемоптизис				
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Кървене от венците, стомашно-чревния тракт (вкл. ректално кървене), стомашно-чревни и абдоминални болки, диспепсия, гадене, запек <sup>A</sup> , диария, повръщане <sup>A</sup>	Сухота в устата			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				
Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане , Повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>A</sup> , повишена GGT <sup>A</sup>	Жълтеница , Повишаване на конюгирания билирубин (с или без съпътстващо повишаване на ALT), Холестаза, Хепатит (включително хепатоцелуларно увреждане)		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Сърбеж (вкл. нечести случаи на генерализиран сърбеж), обрив, екхимози, кожни и подкожни кръвоизливи	Уртикария		Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза, DRESS синдром	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Болка в крайниците <sup>A</sup>	Хемартроза	Кръвоизлив в мускул		Компартмент синдром в резултат на кървене
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Кървене от урогениталния тракт (вкл. хематурия и менорагия <sup>B</sup> ), бъбречно увреждане (вкл. повишение на креатинина и повишение на уреята в кръвта) <sup>A</sup>				Бъбречна недостатъчност/остра бъбречна недостатъчност в резултат на кървене, достатъчна да предизвика хипоперфузия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Повишена температура <sup>A</sup> , периферен оток, понижена обща сила и енергичност (вкл. умора и астения)	Неразположение (вкл. прилошаване)	Локализиран оток <sup>A</sup>		
<b>Изследвания</b>				
	Повишен LDH <sup>A</sup> , повишена липаза <sup>A</sup> , повишена амилаза <sup>A</sup>			

Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>				
Кървене след някаква процедура (вкл. постоперативна анемия и кървене от рана), контузия, секречия от рани <sup>A</sup>		Съдова псевдоаневризма <sup>C</sup>		

A: наблюдавани при профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на планово ставно протезиране на тазобедрената или колянната става

B: наблюдавани при лечение на ДВТ, БЕ или профилактика на рецидиви, като много чести при жени < 55 години

C: наблюдавани като нечести при профилактика на атеротромботични събития при пациенти след ОКС (след перкутанна коронарна интервенция)

\* Приложен е предварително определен селективен подход за събиране на нежелани събития. Тъй като честотата на нежеланите реакции не е увеличена и не е установена нова нежелана реакция, данните от проучването COMPASS не са включени при изчисляване на честотата в тази таблица.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на Xarelto може да бъде свързана с повишен риск за окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще зависят от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията. (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт, включително абнормно вагинално или увеличено менструално кървене) и анемия се наблюдават по-често при дългосрочно лечение с ривароксабан в сравнение с лечение с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене и за определяне на клиничната значимост на явно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4 „Риск от хеморагия“). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Като резултат от анемията в някои случаи са наблюдавани симптоми на сърдечна исхемия, като болка в гърдите или стенокардия.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на Xarelto. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).



## 4.9 Предозиране

Има съобщения за редки случаи на предозиране до 600 mg, неусложнени от кървене или други нежелани реакции. Поради ограничената абсорбция се очаква ефект на лимитирано насищане без допълнително повишаване на средната плазмена експозиция при супратерапевтични дози ривароксабан от 50 mg или по-високи.

Не съществува специфичен антидот срещу фармакодинамичния ефект на ривароксабан.

В случаи на предозиране на ривароксабан може да се има предвид използването на активен въглен за намаляване на абсорбцията.

### Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с ривароксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на ривароксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Ривароксабан има полуживот от около 5 до 13 часа (вж. точка 5.2).

Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като напр. механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за установяване на контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

Ако кървенето не може да бъде овладяно с горепосочените мерки, може да се обсъди прилагането на специфично прокоагулантно средство, като концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбиновия комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Към момента обаче клиничният опит от прилагането на тези лекарствени продукти при пациенти, получаващи ривароксабан, е много ограничен. Препоръката се основава и на ограничени неклинични данни. Може да се обмисли повторното прилагане на рекомбинантен фактор VIIa и дозата трябва да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето. В зависимост от възможността на място, в случаи на масивно кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения (вж. точка 5.1).

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияват антикоагулантната активност на ривароксабан. Опитът с транексамова киселина е ограничен и липсва такъв с аминокaproнова киселина и аprotинин при пациенти, получаващи ривароксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системния хемостатик дезмопресин при пациенти, получаващи ривароксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF01

#### Механизъм на действие

Ривароксабан е високоселективен директен инхибитор на фактор Ха с перорална бионаличност. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външен път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби. Ривароксабан не инхибира тромбина (активиран фактор II) и не са наблюдавани ефекти върху тромбоцитите.

### Фармакодинамични ефекти

При хора е наблюдавано зависимо от дозата инхибиране на фактор Ха. Протромбиновото време (РТ) се повлиява дозозависимо от ривароксабан в тясна връзка с плазмените концентрации ( $r=0,98$ ), ако за теста се използва Neoplastin. Други реагенти биха дали други резултати. Отчитането на РТ трябва да става в секунди, понеже INR е калибрирано и валидирано за кумаринови продукти и не може да се прилага за други антикоагуланти.

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидиви, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 2 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. към момента на максимален ефект) за 15 mg ривароксабан два пъти дневно са в границите от 17 до 32 секунди, а за 20 mg ривароксабан веднъж дневно от 15 до 30 секунди. По време на най-ниската концентрация (8 - 16 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 за 15 mg два пъти дневно са в границите от 14 до 24 секунди, а за 20 mg веднъж дневно (18 - 30 часа след приема на таблетката) от 13 до 20 секунди.

При пациентите с неклапно предсърдно мъждене, получаващи ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, персентилите 5/95 за РТ (Neoplastin) 1 - 4 часа след приема на таблетката (т.е. по времето на максималния ефект) при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, варират от 14 до 40 секунди и при пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 10 до 50 секунди. По време на най-ниската концентрация (16 - 36 часа след приема на таблетката) персентилите 5/95 при пациентите, лекувани с 20 mg един път дневно, са в границите от 12 до 26 секунди, а при пациентите с умерено бъбречно увреждане, лекувани с 15 mg един път дневно, от 12 до 26 секунди.

В клинично-фармакологично проучване на обратимите промени във фармакодинамиката на ривароксабан при здрави възрастни доброволци ( $n=22$ ), е оценяван ефектът на единични дози (50 IU/kg) на два различни типа концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), 3-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, IX и X) и 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (фактори II, VII, IX и X). 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е понижил средните стойности на протромбиновото време на Neoplastin с приблизително 1,0 секунда в рамките на 30 минути, в сравнение с понижаване от приблизително 3,5 секунди наблюдавано с 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс. За сравнение, 3-факторният концентрат на протромбиновия комплекс е имал по-голям и по-бърз общ ефект върху обратимите промени в ендогенното образуване на тромбин от 4-факторния концентрат на протромбиновия комплекс (вж. точка 4.9).

Активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) и HepTest също са удължени в зависимост от дозата, но използването им за оценка на фармакодинамичния ефект на ривароксабан не се препоръчва. Няма необходимост от наблюдение на коагулационните параметри по време на лечението с ривароксабан в клиничната практика. Въпреки това, ако е клинично показано, нивата на ривароксабан могат да бъдат измервани с калибрирани количествени тестове за антифактор Ха (вж. точка 5.2).

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Лечение на ДВТ, БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ*

Клиничната програма с Xarelto е планирана с цел да демонстрира ефикасността на Xarelto при началното и продължителното лечение на остри ДВТ и БЕ и профилактиката на рецидиви. Над 12 800 пациенти са проучени в четири рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension и Einstein Choice) и допълнително е проведен предварително дефиниран сборен анализ на проучванията Einstein DVT и Einstein PE. Общата комбинирана продължителност на лечението за всички проучвания е до 21 месеца.

В проучването Einstein DVT 3 449 пациенти с остра ДВТ са проучени за лечението на ДВТ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (пациентите със симптоматичен БЕ са изключени от това проучване). Продължителността на лечението е 3, 6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя.

За лечението през първите 3 седмици на остра ДВТ са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

В проучването Einstein PE 4 832 пациенти с остър БЕ са проучени за лечението на БЕ и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението е 3,6 или 12 месеца в зависимост от клиничната преценка на изследователя. За лечението на остър БЕ през първите 3 седмици са прилагани 15 mg ривароксабан два пъти дневно. След това лечението продължава с 20 mg ривароксабан един път дневно.

И при двете проучвания Einstein DVT и Einstein PE сравнителното лечение включва еноксапарин в продължение на поне 5 дни в комбинация с антагонист на витамин К до постигане на стойност за PT/INR в терапевтичните граници ( $\geq 2,0$ ). Лечението продължава с антагонист на витамин К, като дозата му е такава, че стойностите за PT/INR да са в терапевтичните граници от 2,0 до 3,0.

В проучването Einstein Extension 1 197 пациенти с ДВТ или БЕ са проучени за профилактиката на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Продължителността на лечението обхваща допълнителни 6 до 12 месеца при пациенти, които са преминали курс на лечение от 6 до 12 месеца на венозен тромбоемболизъм в зависимост от клиничната преценка на изследователя. Сравнява се Xarelto 20 mg веднъж дневно с плацебо.

Проучванията Einstein DVT, PE и Extension използват едни и същи предварително дефинирани първични и вторични резултати за ефикасност. Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като съставен от рецидивираща ДВТ или летален или нелетален БЕ. Вторичният резултат за ефикасност се дефинира като съставен от рецидивираща ДВТ, нелетален БЕ и смъртност независимо от причината.

В проучване Einstein Choice 3 396 пациенти с потвърдена симптоматична ДВТ и/или БЕ, които са завършили 6 до 12-месечно антикоагулантно лечение, са проучени за профилактика на фатален БЕ и нефатални симптоматични ДВТ и БЕ. Пациентите с показание за продължително антикоагулантно лечение с терапевтична доза са изключени от проучването. Продължителността на лечението е до 12 месеца в зависимост от датата на индивидуалното рандомизиране (медиана: 351 дни). Xarelto 20 mg веднъж дневно и Xarelto 10 mg веднъж дневно са сравнени със 100 mg ацетилсалицилова киселина веднъж дневно.

Първичният резултат за ефикасност е симптоматичен рецидивиращ венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), дефиниран като смесицата от рецидивираща ДВТ или фатален или нефатален БЕ.

В проучването Einstein DVT (вж. Таблица 3) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефективност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p < 0,0001$  (тест за не по-малка ефективност)); Коефициент на Риск (КР): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (тест за превъзходство)). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР 0,67 ((95% ДИ: 0,47 - 0,95), номинална  $p$  стойност  $p = 0,027$ ) в полза на ривароксабан. INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 60,3% от времето при средна продължителност на лечението от 189 дни, и 55,4%, 60,1% и 62,8% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,932$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра КР при ривароксабан спрямо варфарин е 0,69 (95% ДИ: 0,35 - 1,35).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи), както и за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи), са сходни за двете терапевтични групи.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein DVT**

Проучвана популация	3 449 пациенти със симптоматична остра дълбока венозна тромбоза	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 731	Еноксапарин/АВК <sup>b)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=1 718
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (0,1%)	0
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кървене	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Големи кръвоизливи	14 (0,8%)	20 (1,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР 2,0); КР: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (превъзходство)

В проучването Einstein PE (вж. Таблица 5) се показва, че ривароксабан е с не по-малка ефикасност от еноксапарин/АВК за първичния резултат за ефикасност ( $p=0,0026$  (тест за не по-малка ефикасност); КР: 1,123 (0,749 - 1,684) ). Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс големи кръвоизливи) се съобщава с КР от 0,849 (95% ДИ: 0,633 - 1,139), номинална  $p$  стойност  $p = 0,275$ ). INR стойностите са в терапевтичния диапазон средно 63% от времето при средна продължителност на лечението от 215 дни и 57%, 62% и 65% от времето при групите с планирано лечение с продължителност съответно 3, 6 и 12 месеца. В групата на еноксапарин/АВК няма ясна връзка между нивото на средното централно TTR (време в таргетен INR диапазон 2,0 - 3,0) при терцилите с еднакъв размер и честотата на рецидивиращите ВТЕ ( $p = 0,082$  за взаимодействие). В най-горния терцил по отношение на центъра Коефициентът на Риск (КР) при ривароксабан спрямо варфарин е 0,642 (95% ДИ: 0,277 - 1,484).

Честотите за първичния резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) са малко по-ниски в групата на лечение с ривароксабан (10,3% (249/2 412)) в сравнение с групата на лечение с еноксапарин/АВК (11,4% (274/2 405)). Честотата за вторичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) е по-ниска в групата на ривароксабан (1,1% (26/2 412)) в сравнение с групата на еноксапарин/АВК (2,2% (52/2 405)) с КР 0,493 (95% ДИ: 0,308 - 0,789).

**Таблица 5: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein PE**

Проучвана популация	4 832 пациенти с остра симптоматична БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 419	Еноксапарин/АВК <sup>б)</sup> 3, 6 или 12 месеца N=2 413
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	0	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, където БЕ не може да бъде изключен	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Голямо или клинично значимо неголямо кръвене	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Големи кръвоизливи	26 (1,1%)	52 (2,2%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0026$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 2,0); КР: 1,123 (0,749 - 1,684)

Проведен е предварително дефиниран обобщен анализ на резултата от проучванията Einstein DVT и PE (вж. Таблица 6).

**Таблица 6: Резултати за ефикасност и безопасност от сборен анализ на фаза III Einstein DVT и Einstein PE**

Проучвана популация	8 281 пациенти с остри симптоматични ДВТ или БЕ	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 150	Еноксапарин/АВК <sup>б)</sup> 3, 6 или 12 месеца N = 4 131
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Симптоматични БЕ и ДВТ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Големи или клинично значими неголеми кръвоизливи	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Големи кръвоизливи	40 (1,0%)	72 (1,7%)

а) Ривароксабан 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвано от 20 mg един път дневно

б) Еноксапарин за най-малко 5 дни, застъпен и последван от АВК

\*  $p < 0,0001$  (не по-малка ефикасност по отношение на предварително определен КР от 1,75); КР: 0,886 (0,661 - 1,186)

Предварително дефинираната нетна клинична полза (първичен резултат за ефикасност плюс

големи кръвоизливи) на сборния анализ се съобщава с КР от 0,771 ((95% ДИ: 0,614 - 0,967), номинална р стойност  $p = 0,0244$ ).

В проучването Einstein Extension (вж. Таблица 7) ривароксабан превъзхожда плацебо по отношение на първичните и вторичните резултати за ефикасност. За първичния резултат за безопасност (големи кръвоизливи) се установява незначимо числено по-висока честота при пациентите на лечение с ривароксабан 20 mg един път на ден в сравнение с плацебо. Вторичният резултат за безопасност (големи или клинично значими неголеми кръвоизливи) показва по-високи честоти при пациентите, лекувани с ривароксабан 20 mg един път дневно, в сравнение с плацебо.

**Таблица 7: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Extension**

Проучвана популация	1 197 пациенти са продължили лечението и профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм	
Доза и продължителност на лечението	Xarelto <sup>a)</sup> 6 или 12 месеца N = 602	Плацебо 6 или 12 месеца N = 594
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Фатален БЕ/смърт, при която не може да се изключи БЕ	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Големи кръвоизливи	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Ривароксабан 20 mg един път дневно

\*  $p < 0,0001$  (превъзходство), КР: 0,185 (0,087 - 0,393)

В проучването Einstein Choice (вж. Таблица 8) Xarelto 20 mg и 10 mg превъзхожда 100 mg ацетилсалицилова киселина по отношение на първичния резултат за ефикасност. Основният резултат за безопасност (събития на голям кръвоизлив) е сходен при пациентите, лекувани с Xarelto 20 mg и 10 mg веднъж дневно в сравнение със 100 mg ацетилсалицилова киселина.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност и безопасност от фаза III Einstein Choice**

Проучвана популация	3 396 са продължили профилактиката за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм		
Терапевтична доза	Xarelto 20 mg веднъж дневно N=1 107	Xarelto 10 mg веднъж дневно N=1 127	АСК 100 mg веднъж дневно N=1 131
Медиана на продължителността на лечението [интерквартилен диапазон]	349 [189-362] дни	353 [190-362] дни	350 [186-362] дни
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Симптоматичен рецидивиращ БЕ	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Симптоматична рецидивираща ДВТ	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Фатален БЕ/ смърт, при която не може да се изключи БЕ	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, инфаркт на миокарда, инсулт или системен емболизъм извън ЦНС	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Големи кръвоизливи	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Клинично значими неголеми кръвоизливи	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Симптоматичен рецидивиращ ВТЕ или голям кръвоизлив (нетна клинична полза)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (превъзходство) Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Xarelto 20 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p = 0,0009$  (номинална)

++ Xarelto 10 mg веднъж дневно спрямо АСК 100 mg веднъж дневно; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (номинална)

В допълнение към програмата EINSTEIN фаза III, е проведено проспективно, неинтервенцианално, отворено кохортно проучване (XALIA) с централизирана оценка, включващ рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене и смърт. 5 142 пациента с остра ДВТ са включени за проучване безопасността на ривароксабан в дългосрочен план в сравнение със стандартната антикоагулантна терапия в реални условия. Стойностите на голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт за ривароксабан са били съответно 0,7%, 1,4% и 0,5%. Съществуват разлики в основни характеристики на пациентите, включително възраст, рак и бъбречно увреждане. Използван е стратифициран анализ по предварително определени

стойности за групиране на измерваните основни характеристики, но въпреки това оставащите отклонения може да повлияят на резултатите. Коригираните КР за голямо кървене, рецидивиращ ВТЕ и всички случаи на смърт са били съответно 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) и 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07).

Тези резултати при пациенти, които са били наблюдавани при реални условия, са в съответствие с установения профил на безопасност при това показание.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на тромбоемболични събития. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xarelto във всички подгрупи на педиатричната популация при профилактика на тромбоемболични събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ривароксабан се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 2 - 4 часа след приема на таблетката.

Пероралната абсорбция на ривароксабан е почти пълна и пероралната бионаличност е висока (80 - 100%) за доза от 2,5 mg и от 10 mg, приета като таблетка, независимо дали приемът е на гладно или след хранене. Приемът на ривароксабан с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  при дозата от 2,5 mg и от 10 mg.

Поради намалената степен на абсорбция е определена перорална бионаличност от 66% за таблетка 20 mg приета на гладно. При прием на таблетки Xarelto 20 mg с храна се наблюдават повишения на средната AUC с 39% в сравнение с прием на таблетките на гладно, което говори за почти пълна абсорбция и висока перорална бионаличност. Xarelto 15 mg и 20 mg трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на ривароксабан е почти линейна до около 15 mg един път на ден при прием на гладно. След прием на храна Xarelto таблетки 10 mg, 15 mg и 20 mg показва пропорционалност на дозата. При по-високи дози ривароксабан показва ограничена от разтворимостта абсорбция с намалена бионаличност и намаляване на степента на абсорбцията при повишаване на дозата. Фармакокинетичната вариабилност на ривароксабан е умерена с вариране между отделните пациенти (CV%) в интервала от 30% до 40%.

Абсорбцията на ривароксабан зависи от мястото на неговото освобождаване в стомашно-чревния тракт. Съобщава се за 29% и 56% намаление на AUC и  $C_{max}$  в сравнение с таблетка, когато гранулат ривароксабан се освобождава в проксималните отдели на тънките черва.

Експозицията се намалява допълнително, когато ривароксабан се освобождава в дисталните отдели на тънките черва или във възходящото дебело черво. По тази причина трябва да се избягва приложението на ривароксабан дистално от стомаха, тъй като това може да доведе до намалена абсорбция и съответно свързана експозиция на ривароксабан.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е била сравнима при 20 mg ривароксабан приложен перорално като натрошена таблетка, размесена в ябълково пюре, или суспендирана във вода и приложена през стомашна сонда, последвано от течна храна, в сравнение с цялата таблетка. Като се има предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на ривароксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими за понижаване на дозите на ривароксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е високо, около 92% до 95%, като серумният албумин е основната свързваща фракция. Обемът на разпределение е умерен с  $V_{ss}$  приблизително 50 литра.



### Биотрансформация и елиминиране

Около 2/3 от приложената доза ривароксабан се подлага на метаболитно разграждане, след което половината се елиминира през бъбреците, а другата половина – с фекалиите. Последната 1/3 от приложената доза се излъчва чрез директна бъбречна екскреция като непроменено активно вещество в урината, главно чрез активна бъбречна секреция.

Ривароксабан се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независими механизми.

Разграждането чрез окисление на морфолиноновия радикал и хидролизата на амидните връзки са основните процеси на биотрансформация. От *in vitro* изследвания е известно, че ривароксабан е субстрат на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и Vcsp (протеин на резистентност на рак на гърдата).

Непромененият ривароксабан е най-важният компонент в човешката плазма, без да има други основни или активни циркулиращи метаболити. Със системен клирънс около 10 l/h ривароксабан може да се класифицира като вещество с нисък клирънс. След интравенозно приложение на доза от 1 mg елиминационният полуживот е около 4,5 часа. След перорално приложение елиминирането става лимитирано от степента на абсорбция. Елиминирането на ривароксабан от плазмата настъпва с терминален полуживот от 5 до 9 часа при млади индивиди и от 11 до 13 часа при пациенти в старческа възраст.

### Специални популации

#### *Пол*

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката между пациенти от мъжки и женски пол.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти със средни стойности на AUC около 1,5 пъти по-високи, основно поради намаления (привиден) общ и бъбречен клирънс. Не се налага корекция на дозата.

#### *Различни категории в зависимост от теглото*

Прекомерни отклонения в телесното тегло (< 50 kg или > 120 kg) имат само малко влияние върху плазмените концентрации на ривароксабан (по-малко от 25%). Не се налага корекция на дозата.

#### *Междуетнически различия*

Не са установени клинично значими междуетнически различия при пациенти от европейската, афро-американската, латиноамериканската, японската и китайската групи по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на ривароксабан.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с цироза и леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) проявяват само минимални промени във фармакокинетиката (средно 1,2 пъти повишение на AUC на ривароксабан), което е почти сравнимо със съответната им контролна група здрави индивиди.

При пациенти с цироза и умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), средната AUC на ривароксабан е значително повишена (2,3 пъти) в сравнение със здрави доброволци.

AUC на несвързаната фракция се повишава 2,6 пъти. При тези пациенти има и намалено бъбречно елиминиране на ривароксабан, подобно на това при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инхибирането на активността на фактор Ха при пациенти с умерено чернодробно увреждане е повишено 2,6 пъти в сравнение със здрави доброволци; PT също е удължено – 2,1 пъти.

Пациентите с умерено чернодробно увреждане са по-чувствителни към ривароксабан, което води до по-стръмно PK/PD съотношение между концентрацията и PT.

Xarelto е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене, включително пациенти с цироза с Child Pugh В и С (вж. точка 4.3).

### Бъбречно увреждане

Наблюдава се увеличение на експозицията на ривароксабан успоредно с намаляване на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 50 - 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 - 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 - 29 ml/min) бъбречно увреждане плазмените концентрации на ривароксабан (AUC) са съответно 1,4, 1,5 и 1,6 пъти по-високи. Съответното засилване на фармакодинамичните ефекти е по-изразено. При индивиди с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане цялостното инхибиране на активността на фактор Ха е съответно 1,5, 1,9 и 2,0 пъти по-силно в сравнение със здрави доброволци; РТ също е удължено – съответно 1,3, 2,2 и 2,4 пъти. Няма данни от пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква ривароксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

Не се препоръчва употреба при пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min. Xarelto трябва да се използва внимателно при пациенти с креатининов клирънс 15 - 29 ml/min (вж. точка 4.4).

### Фармакокинетични данни при пациенти

При пациенти, получаващи ривароксабан за лечение на остра дълбока венозна тромбоза (ДВТ) 20 mg един път дневно, средната геометрична концентрация (90% прогнозен интервал) 2 - 4 часа и около 24 часа след прием на доза (приблизително представляващи максималната и минималната концентрации през време на дозовия интервал) е съответно 215 (22 - 535) и 32 (6-239) mcg/l.

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика-фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на ривароксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (инхибиране на фактор Ха, РТ, aPTT, HepTest) е проучена след прилагане на широк диапазон от дози (5 - 30 mg два пъти на ден). Връзката между концентрацията на ривароксабан и активността на фактор Ха най-добре се описва с E<sub>max</sub> модел. По отношение на РТ моделът на линейно пресичане описва данните обикновено по-добре. Наклонът на кривата варира значително в зависимост от различните използвани РТ реагенти. При използване на Neoplastin РТ, РТ на изходно ниво е около 13 s, а наклонът около 3 до 4 s/(100 mcg/l). Резултатите от анализа на PK/PD от фаза II и III са сходни с данните, установени при здрави индивиди.

### Педиатрична популация

Не са проучвани безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст до 18 години.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, фототоксичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и ювенилна токсичност. Ефектите, наблюдавани при изпитванията за токсичност при многократно приложение, са свързани основно със засилената фармакодинамична активност на ривароксабан. При плъхове са наблюдавани повишени плазмени нива на IgG и IgA при нива на експозиция, съответстващи на клиничните.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с фармакологичния механизъм на действие на ривароксабан (напр. хеморагични усложнения). При плазмени нива, съответстващи на клиничните, са наблюдавани ембрио-фетална токсичност (постимплантационна загуба, забавено/стимулирано осифициране, множествени бледи хепатални петна) и повишена честота на най-често срещаните малформации, както и плацентарни промени. При пре- и постнатално изпитване на плъхове е наблюдавана намалена виталност на поколението при дози, токсични за майките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Макрогол 3350  
Хипромелоза 2910  
Титанов диоксид (Е 171)  
Железен оксид, червен (Е 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковка за започване на лечението за първите 4 седмици на лечение:

Блистери от РР/алуминиево фолио в опаковака тип „портфейл“, съдържаща 49 филмирани таблетки:

42 филмирани таблетки Xarelto 15 mg и 7 филмирани таблетки Xarelto 20 mg.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/040

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември, 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Италия

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара ПРУ трябва да предостави обучителен пакет, адресиран до всички лекари, които се очаква да предписват/използват Xarelto

Обучителният пакет има за цел да повиши осведомеността по отношение на потенциалния риск от кървене по време на лечението с Xarelto и да предостави упътване за поведението при подобен риск.

Обучителният пакет за лекаря трябва да включва:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия лекар
- Сигнална карта на пациента (Текст, включен в Приложение III)

ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни власти във всяка държава-членка съдържанието и формата на Ръководството за предписващия лекар заедно с плана за комуникация преди разпространението на обучителния пакет на тяхна територия.

Ръководството за предписващия лекар трябва да съдържа следните ключови съобщения относно безопасността:

- Данни за популациите, при които потенциално съществува повишен риск от кървене
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови популации
- Ръководство относно преминаването от и към лечение с ривароксабан
- Необходимостта от прием на таблетките от 15 mg и 20 mg с храна
- Поведение при случаи на предозиране
- Използването на коагулационните тестове и тяхното интерпретиране
- Препоръка всички пациенти да бъдат посъветвани относно:
  - Признаците и симптомите за кървене и кога да потърсят съдействието на медицински специалист
  - Важността на придържането към назначения курс на лечение
  - Необходимостта от прием на таблетките от 15 mg и 20 mg с храна
  - Необходимостта да носят със себе си по всяко време сигналната картата на пациента, която е вложена във всяка опаковка
  - Необходимостта да уведомят медицинските специалисти, че приемат Xarelto, в случай на нужда от хирургична интервенция или инвазивна процедура.

С всяка опаковка на лекарството ПРУ трябва да предостави също и Сигнална карта на пациента, текстът на която е включен в Приложение III.

- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Програма на постмаркетингово проучване, насочено към безопасността на ривароксабан при вторична профилактика на остър коронарен синдром (ОКС) извън условията на клинично изпитване, особено по отношение на честотата, тежестта, лечението и изхода на събитията с кървене при всички популации и особено при пациенти с повишен риск от кървене, състоящо се от следните останали проучвания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проучвания за лекарствената използваемост и резултати от тях в Обединеното кралство, Германия, Холандия и Швеция</li> <li>• Проучване за проследяване на събитията от специалисти при кохортата с ОКС (Specialist Cohort Event Monitoring (SCEM) ACS Study)</li> </ul> <p>С подаването на последния окончателен доклад от проучването от програмата ПРУ трябва да предостави преглед и обсъждане на резултатите от всички проучвания от програмата с оглед пациентите с ОКС..</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доклади на междинните анализи, подавани ежегодно, започвайки от IV тримесечие на 2015 г. до завършване на програмата на проучването.</li> <li>• Окончателен доклад на проучването, подаден към IV тримесечие на 2020 г.</li> </ul>



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
20 филмирани таблетки 28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
168 филмирани таблетки  
196 филмирани таблетки  
10 x 1 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/025	14 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/026	28 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/027	56 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/028	60 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/029	98 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/030	168 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/031	196 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/032	10 x 1 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/033	100 x 1 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/035	30 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/041	20 филмирани таблетки	(Блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/047	14 филмирани таблетки	(Блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/034 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)  
ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 x 1 филмирани таблетки  
Опаковка, съдържаща се в групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/034 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 2,5 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хarelto 2,5 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Бayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хarelto 2,5 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Бayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

*слънце като символ*

*луна като символ*

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/046 100 филмирани таблетки (HDPE Бутилка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 2,5 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 филмирани таблетки  
10 филмирани таблетки  
14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
10 x 1 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/001	5 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/002	10 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/003	30 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/004	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/005	5 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/006	10 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/007	30 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/008	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/009	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от ПВХ/ПВДХ/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/010	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/042	14 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/043	28 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/044	98 филмирани таблетки	(блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор



**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/022 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)  
ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 x 1 филмирани таблетки  
Опаковка, съдържаща се в груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/022 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР ОТ 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР ОТ 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 10 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 10 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/045      100 филмирани таблетки      (HDPE бутилка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 10 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

SN: {номер} [сериен номер] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки  
14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
42 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
10 x 1 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/011	14 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/012	28 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/013	42 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/014	98 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/015	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/016	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/038	10 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/048	14 филмирани таблетки	(блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

<b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b>
---

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/023 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)  
ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 x 1 филмирани таблетки  
Опаковка, съдържаща се в групова опаковка, не може да бъде продавана отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/023 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА HDPE БУТИЛКА ЗА 15 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хarelto 15 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/036      100 филмирани таблетки      (HDPE бутилка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката, не е приложимо за външната картонена опаковка)

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

SN: {номер} [сериен номер] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 20 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки  
14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
10 x 1 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ****10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/017	14 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/018	28 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/019	98 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/020	10 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/021	100 x 1 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/039	10 филмирани таблетки	(блистери от PP/алуминиево фолио)
EU/1/08/472/049	14 филмирани таблетки	(блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX) ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 20 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 100 (10 опаковки с 10 x 1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/024 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Харелто 20 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 x 1 филмирани таблетки  
Опаковка, съдържаща се в груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/024 100 филмирани таблетки (10 x 10 x 1) (групова опаковка) (блистери от РР/алуминиево фолио)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (10 x 1 ТАБЛЕТКИ) ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 20 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 14 ТАБЛЕТКИ ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 20 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР С 10 ТАБЛЕТКИ ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 20 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА НДРЕ БУТИЛКА ЗА 20 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Харелто 20 mg филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/037      100 филмирани таблетки      (HDPE бутилка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката не е приложимо за външната картонена опаковка)

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 20 mg (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

SN: {номер} [сериен номер] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт] (приложимо само за външната картонена опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО (42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg) (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка червена филмирана таблетка за седмица 1, 2 и 3 съдържа 15 mg ривароксабан.  
Всяка кафяво-червена филмирана таблетка за седмица 4 съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Всяка опаковка от 49 филмирани таблетки съдържа:  
42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан  
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Опаковка за Започване на Лечението

Тази опаковка за започване на лечението е само за първите 4 седмици от лечението.

**ДОЗИРОВКА**

Ден 1 до 21: Една таблетка 15 mg два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една вечер) заедно с храна.

От Ден 22: Една таблетка 20 mg веднъж дневно (приемана по едно и също време всеки ден) заедно с храна.

Ден 1 до 21: 15 mg 1 таблетка два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една вечер) заедно с храна.

От Ден 22: 20 mg 1 таблетка веднъж дневно ( приемана по едно и също време всеки ден) заедно с храна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/040

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и  
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан  
(опаковка за започване на лечението)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП ПОРТФЕЙЛ ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО  
(42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg)  
(БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
филмирани таблетки  
ривароксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка червена филмирана таблетка за седмици 1, 2 и 3 съдържа 15 mg ривароксабан.  
Всяка кафяво-червена филмирана таблетка за седмица 4 съдържа 20 mg ривароксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Всяка опаковка от 49 филмирани таблетки съдържа:  
42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан  
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Опаковка за Започване на Лечението

Тази опаковка за започване на лечението е само за първите 4 седмици от лечението.

Ден 1 до 21: 15 mg 1 таблетка два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една вечер)  
заедно с храна.

От Ден 22: 20 mg 1 таблетка веднъж дневно (приемана по едно и също време всеки ден) заедно  
с храна.

**ДОЗИРОВКА и СХЕМА НА ПРИЛОЖЕНИЕ:**

Ден 1 до 21: Една таблетка 15 mg два пъти дневно (една таблетка от 15 mg сутрин и една  
вечер).

От Ден 22: Една таблетка 20 mg веднъж дневно (приемана по едно и също време всеки ден)

Започване на лечение                      Xarelto 15 mg два пъти дневно                      Първи 3 седмици

Продължаващо лечение      Xarelto 20 mg веднъж дневно      От седмица 4 нататък  
Посетете Вашия лекар, за да се осигури продължаване на лечението.  
Да се приема с храна.

Xarelto 15 mg  
Начало на лечение  
15 mg  
два пъти дневно  
Начална дата  
СЕДМИЦА 1, СЕДМИЦА 2, СЕДМИЦА 3  
ДЕН 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*слънце като символ*  
*луна като символ*

Промяна на дозата  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
веднъж дневно  
приемане по едно и също време всеки ден  
Дата на промяна на дозата  
СЕДМИЦА 4  
ДЕН 22 ДЕН 23 ДЕН 24 ДЕН 25 ДЕН 26 ДЕН 27 ДЕН 28

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/472/040

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и  
7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан  
(опаковка за започване на лечението)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО В КАРТОНЕНА  
ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (42 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 mg И 7  
ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 20 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xarelto 15 mg таблетки  
Xarelto 20 mg таблетки  
ривароксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Бayer (фирмен знак)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

### Сигнална карта на пациента

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg** (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

**Xarelto 10 mg** (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

**Xarelto 15 mg** (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

**Xarelto 20 mg** (поставете отметка в квадратчето, за да отбележите предписаната доза)

◆ Носете със себе си тази карта през цялото време

◆ Представяйте тази карта на всеки лекар или зъболекар преди лечение

### Аз съм на антикоагулантно лечение с Xarelto (ривароксабан)

Име:

Адрес:

Дата на раждане:

Тегло:

Други лекарства/състояния:

### В случай на спешна ситуация моля информирайте:

Име на лекаря:

Телефонен номер на лекаря:

Печат на лекаря:

### Моля информирайте още:

Име:

Телефон:

Родствена връзка:

### Информация за медицинските специалисти:

◆ Не трябва да се използват INR стойности, понеже те не са надеждно средство за измерване на антикоагулантното действие на Xarelto.

### Какво трябва да знам за Xarelto?

◆ Xarelto разрежда кръвта, което Ви предпазва от получаване на опасни кръвни съсиреци.

◆ Xarelto трябва да бъде приеман точно, както Ви е предписан от Вашия лекар. За да си осигурите оптимална защита от образуването на кръвни съсиреци, **никога не пропускайте доза.**

◆ Не трябва да спирате приема на Xarelto, без преди това да сте говорили с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на съсиреци при Вас може да се повиши.

◆ Информирайте Вашия медицински специалист, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, преди да започнете прием на Xarelto.

◆ Информирайте Вашия медицински специалист, че приемате Xarelto преди всяка операция или инвазивна процедура.

### Кога трябва да потърся съвет от моя медицински специалист?

Когато приемате лекарство за разреждане на кръвта, като Xarelto, е важно да бъдете наясно с неговите възможни нежелани реакции. Най-честата нежелана реакция е кървене. Не започвайте да приемате Xarelto, ако знаете, че сте с риск за кървене, без преди това да сте го обсъдили с Вашия лекар. Кажете на Вашия медицински специалист незабавно, ако имате някакви признаци или симптоми за кървене, като например следните:

◆ болка

◆ оток или дискомфорт

◆ главоболие, замаяност или слабост



- ◆ необичайни синини по кожата, кървене от носа, кървене от венците, порязване, при което кървенето спира бавно
- ◆ менструално или вагинално кървене, което е по-силно от нормалното
- ◆ кръв в урината, която може да бъде с розов или кафяв цвят, червени или черни изпражнения
- ◆ изкашляне на кръв или повръщане на кръв или на материи, които изглеждат като утайка на кафе

### **Как да приемам Xarelto?**

- ◆ За да се осигури оптимална защита, Xarelto
  - 2,5 mg може да бъде приеман със или без храна
  - 10 mg може да бъде приеман със или без храна
  - 15 mg трябва да бъде приеман с храна
  - 20 mg трябва да бъде приеман с храна

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Xarelto 2,5 mg филмирани таблетки** ривароксабан (rivaroxaban)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва**

Прилага Ви се Xarelto, понеже

- Ви е поставена диагноза остър коронарен синдром (група симптоми, които включват сърдечен инфаркт и нестабилна стенокардия, остра болка в гърдите) и имате повишение в резултатите от някои сърдечни кръвни тестове.  
Xarelto понижава риска при възрастни от следващ сърдечен пристъп или понижава риска за смърт от болест, свързана със сърцето или кръвоносните съдове.  
Xarelto няма да Ви бъде назначен самостоятелно. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате още или:
  - ацетилсалицилова киселина или
  - ацетилсалицилова киселина плюс клопидогрел или тиклопидин.

или

- Ви е поставена диагноза висок риск за образуване на кръвен съсирек в резултат на исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест, която причинява симптоми.  
Xarelto намалява риска при възрастни от образуване на кръвни съсиреци (атеротромботични събития).  
Xarelto няма да Ви бъде назначен самостоятелно. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате още ацетилсалицилова киселина.

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и принадлежи към група лекарства, наречени антитромботични средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирването (фактор Ха) и по този начин намалява склонността на кръвта да образува съсиреци.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto

### Не приемайте Xarelto

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате силно кървене
- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)
- ако приемате лекарства за предпазване от образуване на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако имате остър коронарен синдром и в миналото сте имали кървене или кръвен съсирек в мозъка (инсулт)
- ако имате исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест и преди сте имали кръвоизлив в мозъка (инсулт) или запушване на малки артерии, кръвоснабдяващи дълбоките мозъчни тъкани (лакунарен инсулт), или ако сте имали кръвен съсирек в мозъка (исхемичен, нелакунарен инсулт) предходния месец
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

**Не приемайте Xarelto и информирайте Вашия лекар**, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xarelto.

Xarelto не трябва да се използва в комбинация с определени други лекарства, които понижават степента на съсирване на кръвта, като прасугрел или тикагрелор, различни от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел/тиклопидин.

### Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
  - тежко бъбречно заболяване, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
  - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
  - нарушения, свързани с кървене
  - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
  - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр. възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащо се на напр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода)
  - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (*ретинопатия*)
  - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (*bronhiektazii*) или кървене от белия дроб в миналото
  - ако сте на възраст над 75 години
  - ако тежите 60 kg или по-малко
- ако имате сърдечна клапна протеза

**Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар** преди да приемете Xarelto. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

#### **Ако Ви предстои операция**

- Много е важно да приемате Xarelto преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална упойка, или за намаляване на болка):
  - Много е важно да приемате Xarelto преди и след инжекцията или отстраняването на катетъра, точно когато Ви е казал Вашият лекар
  - Кажете на Вашия лекар веднага, ако усетите изтръпване или слабост в краката, или проблеми с червата или пикочния мехур, след края на упойката, тъй като е необходима спешна грижа.

#### **Деца и юноши**

Xarelto **не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години**. Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши.

#### **Други лекарства и Xarelto**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), освен ако са само за приложение върху кожата
  - кетоназол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато оргънизмът произвежда излишък от кортизол)
  - някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
  - някои противовирусни лекарства за HIV / СПИН (напр. ритонавир)
  - други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол, прасугрел и тикагрелор (вижте точка “Предупреждения и предпазни мерки”))
  - противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
  - дронедарон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм
  - някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI))

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар**, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язва.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за депресия
  - рифампицин (антибиотик)

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар**, преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно информирайте Вашия лекар, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

### **Шофиране и работа с машини**

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не използвайте никакви машини, ако имате тези симптоми.

### **Xarelto съдържа лактоза и натрий**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

## **3. Как да приемате Xarelto**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза е една таблетка от 2,5 mg два пъти дневно. Приемайте Xarelto приблизително по едно и също време всеки ден (например една таблетка сутрин и една вечер). Това лекарство може да се приема с или без храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се натроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде натрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

Xarelto няма да Ви бъде прилаган самостоятелно.

Вашият лекар ще Ви каже също да приемате ацетилсалицилова киселина. Ако Ви бъде назначен Xarelto след остър коронарен синдром, Вашият лекар може да Ви каже да приемате и клопидогрел или тиклопидин.

Вашият лекар ще Ви каже по колко от тези лекарства да приемате (обикновено между 75 до 100 mg ацетилсалицилова киселина на ден или дневна доза от 75 до 100 mg ацетилсалицилова киселина плюс дневна доза от 75 mg клопидогрел или стандартна дневна доза тиклопидин).

### **Кога да започнете да приемате Xarelto**

Лечението с Xarelto след остър коронарен синдром трябва да се започне възможно най-рано след стабилизиране на състоянието след остър коронарен синдром, най-рано 24 часа след приема в болница и когато обичайно би била спряна парентералната (чрез инжекция) антикоагулантна терапия.

Вашият лекар ще Ви каже кога да започнете лечението с Xarelto, ако сте диагностицирани с исхемична болест на сърцето или периферна съдова болест.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължава лечението.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto**

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Xarelto**

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали една доза, приемете следващата си доза по обичайното време.

#### **Ако сте спрели приема на Xarelto**

Приемайте Xarelto редовно и докато Вашият лекар Ви го предписва.

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако спрете приема на това лекарство е възможно да се повиши рискът за нов сърдечен пристъп или инсулт или за смърт от болест, свързана със сърцето или кръвоносните съдове.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства (антитромботични средства), Xarelto може да доведе до кръвоизлив, който да е потенциално животозастрашаващ. Много силното кървене може също така да доведе до рязко спадане на кръвното налягане (шок). В някои случаи кръвоизливът може да не е видим.

#### **Възможни нежелани реакции, които биха могли да са признак за кървене**

**Информирайте Вашия лекар незабавно**, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- продължително или много силно кървене
- необичайна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия, които могат да са признаци на кървене.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

#### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежка кожна реакция**

**Незабавно уведомете Вашия лекар**, ако получите кожни реакции като:

- разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или язви по лигавицата, напр. по устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).
- лекарствена реакция, която причинява обрив, повишена температура, възпаление на вътрешните органи, хематологични аномалии и системно заболяване (DRESS синдром). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).

#### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежки алергични реакции**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно спадане на кръвното налягане. Честотата на тези нежелани реакции е много рядка (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, може да засегне до 1 на 10 000 души) и нечести (ангиоедем и алергичен оток, може да засегнат до 1 на 100 души).

## Обобщен списък на възможните нежелани реакции

### Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, кръвене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кръвави храчки
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми като усещане за замаяност или примаяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност
- обрив, сърбеж по кожата
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на някои чернодробни ензими

### Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвоизлив в мозъка или в черепа
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка и оток
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- алергични реакции, включително кожни алергични реакции
- нарушена чернодробна функция (може да се установи, ако лекарят Ви назначи изследвания)
- изследванията на кръвта може да покажат повишаване на билирубина, на някои панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- примаяване
- общо неразположение
- ускорен сърдечен ритъм
- сухота в устата
- уртикария

### Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- кръвене в мускул
- холестаза (намалено отделяне на жлъчка), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- пожълтяване на кожата и очите (*жълтеница*)
- локализиран оток
- събиране на кръв (*хематом*) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (*псевдоаневризма*)

### С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- бъбречна недостатъчност след тежко кръвене
- повишено напрежение в мускулите на краката или ръцете след кръвене, което води до болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (*компартмент синдром след кръвене*)



### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Xarelto**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Xarelto**

- Активното вещество е ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 2,5 mg ривароксабан.
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза 2910, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.
- Филмово покритие на таблетката: макрогол 3350, хипромелоза 2910, титанов диоксид (E 171), железен оксид, жълт (E 172).

#### **Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Xarelto 2,5 mg са светло-жълти, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “2,5” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 или 196 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки от 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е Bayer HealthCare Manufacturing Srl.

Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Италия

- Ако първият и вторият символ са BT, производителят е Bayer Bitterfeld GmbH

Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### Xarelto 10 mg филмирани таблетки ривароксабан (rivaroxaban)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и се използва при възрастни за

- предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става. Вашият лекар Ви е предписал това лекарство, понеже след операцията имате повишен риск от поява на съсиреци.
- лечение на съсиреци във вените на краката Ви (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите Ви дробове (белодробен емболизъм) и за предпазване от повторното им образуване в кръвоносните съдове на краката и/или в белите дробове.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени *анти тромботични средства*. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирване (фактор Ха) и по този начин намалява способността на кръвта да образува съсиреци.

#### 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Xarelto

##### Не приемайте Xarelto

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно кървене
- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)

- ако приемате лекарства за предпазване от образуване на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

**Не приемайте Xarelto и информирайте Вашия лекар,** ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xarelto.

### **Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto**

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
  - умерено или тежко бъбречно заболяване, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
  - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
  - нарушения на кръвосъсирването
  - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
  - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр. възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащо се на напр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода)
  - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (*ретинопатия*)
  - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (bronhiektazii) или кървене от белия дроб в миналото
- ако имате сърдечна клапна протеза
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на съсирек от белите Ви дробове.

**Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Ако Ви предстои операция**

- Много е важно да приемате Xarelto преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако планираната хирургична операция предполага поставяне на катетър или инжекция в гръбначния Ви канал (напр. за епидурална или спинална анестезия или за намаляване на болката):
  - много е важно да приемете Xarelto точно в часа, предписан Ви от Вашия лекар
  - информирайте Вашия лекар веднага, ако почувствате изтръпване или слабост в краката или проблеми с червата или пикочния мехур след края на анестезията, понеже са необходими спешни мерки.

### **Деца и юноши**

Xarelto **не се препоръчва за лица на възраст под 18 години.** Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши.

### **Други лекарства и Xarelto**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате,наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), освен ако не са само за кожно приложение
  - кетоконазол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато организмът произвежда излишък от кортизол)
  - някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
  - някои противовирусни лекарства за HIV / СПИН (напр. ритонавир)
  - други лекарства за намаляване на съсирването на кръвта (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
  - противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
  - дронедарон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм.
  - някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI))

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язви.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), (растителен продукт, използван за депресия),
  - рифампицин (антибиотик)

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

### **Шофиране и работа с машини**

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадък (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не използвайте никакви машини, ако имате тези симптоми.

### **Xarelto съдържа лактоза и натрий**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

## **3. Как да приемате Xarelto**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

- Предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става  
Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 10 mg един път дневно.
- Лечение на съсиреци във вените на краката Ви и на съсиреци в кръвоносните съдове на белите Ви дробове и за предпазване от повторно образуване на съсиреци.  
След най-малко 6-месечно лечение на съсиреци препоръчителната доза е или една таблетка от 10 mg един път дневно, или една таблетка от 20 mg един път дневно. Вашият лекар Ви е предписал Xarelto 10 mg веднъж дневно.

Поглъщайте таблетката за предпочитане с вода.  
Xarelto може да се приема със или без храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се натроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде натрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

### **Кога да приемате Xarelto**

Приемайте таблетката всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Постарайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължава лечението.

За предпазване от образуване на съсиреци във вените след операция за ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става:

Вземете първата таблетка 6 - 10 часа след операцията.

Ако сте били подложени на голяма операция на тазобедрената става, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 5 седмици.

Ако сте били подложени на голяма операция на коляното, обикновено ще приемате таблетките в продължение на 2 седмици.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto**

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Xarelto**

Ако сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно, както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Xarelto**

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto предпазва от развитието на едно сериозно заболяване.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**



Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства (антитромботични средства), Xarelto може да доведе до кръвоизлив, който да е потенциално животозастрашаващ. Много силното кървене може също така да доведе до рязко спадане на кръвното налягане (шок). В някои случаи кръвоизливът може да не е видим.

### **Възможни нежелани реакции, които биха могли да са признак за кървене**

**Информирайте Вашия лекар незабавно**, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- продължително или много силно кървене
- силна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия, които могат да са признаци на кървене.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежка кожна реакция**

**Незабавно уведомете Вашия лекар**, ако получите кожни реакции като:

- разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или язви по лигавицата, напр. по устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).
- лекарствена реакция, която причинява обрив, повишена температура, възпаление на вътрешните органи, хематологични аномалии и системно заболяване (DRESS синдром). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).

### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежки алергични реакции**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно спадане на кръвното налягане. Честотата на тези нежелани реакции е много рядка (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, може да засегне до 1 на 10 000 души) и нечести (ангиоедем и алергичен оток, може да засегнат до 1 на 100 души).

### **Обобщен списък на възможните нежелани реакции**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата Ви може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кървене в стомаха или червата, кървене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кървене), кървене от носа, кървене от венците
- кървене в окото (включително кървене от бялото на очите)
- кървене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кървави храчки
- кървене от кожата или под кожата
- кървене след операция
- сълзящо кървене или изтичане на течност от хирургичната рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- нарушена бъбречна функция (може да се установи при изследвания, назначени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене и повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или примаяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност, припадъци
- обрив, сърбеж по кожата
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на някои чернодробни ензими

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвоизлив в мозъка или в черепа
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка или оток
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- алергични реакции, включително кожни алергични реакции
- нарушена чернодробна функция (може да се установи, ако лекарят Ви назначи изследвания)
- изследванията на кръвта може да покажат повишаване на билирубина, на някои панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- припадък
- общо неразположение
- ускорен сърдечен пулс
- сухота в устата
- уртикария

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене в мускул
- холестаза (намалено отделяне на жлъчката), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- локализирани отоци
- събиране на кръв (хематом) в слабините като усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия в крака Ви (псевдоаневризма)

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- бъбречна недостатъчност след тежко кървене
- повишено напрежение в мускулите на краката или ръцете след кървене, което води до болки, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кървене)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Xarelto**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

## Какво съдържа Xarelto

- Активното вещество е ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 10 mg ривароксабан.
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза 2910, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.  
Филмово покритие: макрогол 3350, хипромелоза 2910, титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

## Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xarelto 10 mg са светлочервени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “10” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 5, 10, 14, 28, 30 или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## Производител

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### **Xarelto 15 mg филмирани таблетки** **Xarelto 20 mg филмирани таблетки** ривароксабан (rivaroxaban)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва**

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и се използва при възрастни за:

- предпазване от образуване на съсиреци в мозъка (инсулт) и в други кръвоносни съдове на тялото Ви, ако имате един вид сърдечна аритмия, наречена неклапно предсърдно мъждене.
- лечение на съсиреци във вените на краката Ви (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите Ви дробове (белодробен емболизъм) и за предпазване от повторното им образуване в кръвоносните съдове на краката и/или в белите дробове.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирването (фактор Ха) и по този начин намалява склонността кръвта да образува съсиреци.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto**

##### **Не приемайте Xarelto**

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно кървене

- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)
- ако приемате лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

**Не приемайте Xarelto и информирайте Вашия лекар**, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xarelto.

### **Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto**

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
  - тежко бъбречно заболяване, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
  - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин) когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържа отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
  - нарушения, свързани с кървене
  - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
  - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр. възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащо се на напр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода)
  - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (ретинопатия)
  - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (bronhiektazii) или кървене от белия дроб в миналото
- ако имате сърдечна клапна протеза
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на съсирек от белите Ви дробове.

**Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар**, преди да приемете Xarelto. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Ако Ви предстои операция**

- Много е важно да приемате Xarelto преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална упойка, или за намаляване на болка):
  - Много е важно да приемате Xarelto преди и след инжекцията или отстраняването на катетъра, точно когато Ви е казал Вашият лекар
  - Кажете на Вашия лекар веднага, ако усетите изтръпване или слабост в краката, или проблеми с червата или пикочния мехур, след края на упойката, тъй като е необходима спешна грижа.

### **Деца и юноши**

Xarelto **не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години**. Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши.

## Други лекарства и Xarelto

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

### - Ако приемате

- някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), освен ако са само за приложение върху кожата
- кетоконазол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато организмът произвежда излишък от кортизол)
- някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
- някои противовирусни лекарства за HIV / СПИН (напр. ритонавир)
- други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
- противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
- дронедарон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм
- някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI))

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язва.

### - Ако приемате

- някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за депресия
- рифампицин (антибиотик)

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

## Бременност и кърмене

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

## Шофиране и работа с машини

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не използвайте никакви машини, ако имате тези симптоми.

## Xarelto съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.



### **3. Как да приемате Xarelto**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Каква доза да приемате**

- За предпазване от съсиреци в мозъка (инсулт) и другите кръвоносни съдове в тялото Ви Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно. Ако страдате от бъбречни проблеми, дозата може да се намали до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно.

Ако се нуждаете от процедура за лечение на блокираните кръвоносни съдове на сърцето (наречена перкутанна коронарна интервенция – ПКИ с поставяне на стент), има ограничени доказателства за намаляване на дозата до една таблетка Xarelto 15 mg веднъж дневно (или до една таблетка Xarelto 10 mg веднъж дневно, в случай, че вашите бъбреци не функционират правилно) в допълнение към антитромбоцитен лекарствен продукт като клопидогрел.

- За лечение на съсиреци във вените на краката Ви и на съсиреци в кръвоносните съдове на белите Ви дробове и за предпазване от повторно образуване на съсиреци Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. За лечението след третата седмица препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно. След най-малко 6-месечно лечение на съсиреци Вашият лекар може да реши да продължите лечението или с една таблетка от 10 mg един път дневно, или с една таблетка от 20 mg един път дневно. Ако страдате от бъбречни проблеми и приемате една таблетка Xarelto един път дневно, Вашият лекар може да реши да намали дозата за лечението след третата седмица до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно, ако рискът за кървене е по-висок от риска за повторно образуване на съсирек.

Гълтайте таблетката (таблетките) за предпочитане с вода.  
Приемайте Xarelto заедно с храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се натроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете. Веднага след тази смес трябва да приемете храна. Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде натрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

#### **Кога да приемате Xarelto**

Приемайте таблетката (таблетките) всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете. Постарайте се да приемате таблетката (таблетките) по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте. Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението.

За да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове във Вашето тяло:

Ако сърдечната Ви дейност трябва да бъде възстановена до нормално състояние чрез процедура, наречена кардиоверсия, взимайте Xarelto във времето, което Ви каже Вашият лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto**

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Xarelto**

- Ако приемате една таблетка от 20 mg или 15 mg един път на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от една таблетка за един ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно.
- Ако приемате една таблетка от 15 mg два пъти на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от две таблетки от 15 mg за един ден. Ако сте пропуснали да вземете една доза, може да вземете две таблетки от 15 mg едновременно, за да стане общата доза две таблетки (30 mg) за един ден. На следващия ден трябва да продължите да вземате по една таблетка от 15 mg два пъти дневно.

#### **Ако сте спрели приема на Xarelto**

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto лекува и предпазва от някои сериозни заболявания.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства (антитромботични средства), Xarelto може да доведе до кръвоизлив, който да е потенциално животозастрашаващ. Много силното кървене може също така да доведе до рязко спадане на кръвното налягане (шок). В някои случаи кръвоизливът може да не е видим.

#### **Възможни нежелани реакции, които биха могли да са признак за кървене**

**Информирайте Вашия лекар незабавно**, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- продължително или много силно кървене
- необичайна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия, които могат да са признаци на кървене.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

#### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежка кожна реакция**

**Незабавно уведомете Вашия лекар**, ако получите кожни реакции като:

- разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или язви по лигавицата, напр. по устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).
- лекарствена реакция, която причинява обрив, повишена температура, възпаление на вътрешните органи, хематологични аномалии и системно заболяване (DRESS синдром). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).

#### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежки алергични реакции**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно спадане на кръвното налягане. Честотата на тези нежелани реакции е много рядка (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, може да засегне до 1 на 10 000 души) и нечести (ангиоедем и алергичен оток, може да засегнат до 1 на 100 души).

### **Обобщен списък на възможните нежелани реакции**

#### **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, кръвене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кръвави храчки
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или прималяване при изправяне)
- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност
- обрив, сърбеж по кожата
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на някои чернодробни ензими

#### **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвоизлив в мозъка или в черепа
- холестаза (намалено отделяне на жлъчката), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка и оток
- алергични реакции, включително кожни алергични реакции
- нарушена чернодробна функция (може да се установи, ако лекарят Ви назначи изследвания)
- изследванията на кръвта може да покажат повишаване на билирубина, на някои панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- прималяване
- общо неразположение
- ускорен сърдечен ритъм
- сухота в устата
- уртикария

#### **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- кръвене в мускул
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- локализиран оток

- събиране на кръв (хематом) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (псевдоаневризма)

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- бъбречна недостатъчност след тежко кървене
- повишено напрежение в мускулите на краката или ръцете след кървене, което води до болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кървене)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Xarelto**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху всеки блистер или бутилка след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Xarelto**

- Активното вещество е ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 15 mg или 20 mg ривароксабан.
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза 2910, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.  
Филмово покритие: макрогол 3350, хипромелоза 2910, титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

### **Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Xarelto 15 mg са червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “15” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 10, 14, 28, 42 или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Филмираните таблетки Xarelto 20 mg са кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “20” и триъгълник.

Опаковани са

- в блистери и картонени опаковки по 10, 14, 28, или 98 филмирани таблетки или
- в перфорирани блистери с единични дози в картонени опаковки по 10 x 1 или 100 x 1 или
- в групови опаковки, състояща се от 10 картонени опаковки, всяка съдържаща 10 x 1 филмирани таблетки или
- в бутилки по 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

### **Производител**

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е

Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

**Xarelto 15 mg филмирани таблетки**

**Xarelto 20 mg филмирани таблетки**

### Опаковка за Започване на Лечението

ривароксабан (rivaroxaban)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto
3. Как да приемате Xarelto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xarelto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Xarelto и за какво се използва

Xarelto съдържа активното вещество ривароксабан и се използва при възрастни за:

- лечение на съсиреци във вените на краката Ви (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите Ви дробове (белодробен емболизъм) и за предотвратяване от повторното им образуване в кръвоносните съдове на краката и/или в белите дробове.

Xarelto принадлежи към група лекарства, наречени анти тромбозни средства. Чрез действието си той блокира един фактор на кръвосъсирването (фактор Ха) и по този начин намалява склонността кръвта да образува съсиреци.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xarelto

##### Не приемайте Xarelto

- ако сте алергични към ривароксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно кървене
- ако имате заболяване или състояние на орган в организма, което повишава риска за сериозно кървене (напр. стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите)



- ако приемате лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин), освен когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържате отворен
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене
- ако сте бременна или кърмите.

**Не приемайте Xarelto и информирайте Вашия лекар**, ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xarelto.

### **Обърнете специално внимание при употребата на Xarelto**

- ако имате повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят, например, при:
  - тежко бъбречно заболяване, понеже бъбречната Ви функция може да повлияе на количеството от лекарството, което действа в организма Ви
  - ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (напр. варфарин, дабигатран, апиксабан или хепарин) когато променят антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да го поддържа отворен (вж. точка “Други лекарства и Xarelto”)
  - нарушения, свързани с кървене
  - много високо кръвно налягане, неовладяно с медикаментозно лечение
  - заболявания на стомаха или червата, които може да доведат до кървене, напр. възпаление на стомаха или червата или възпаление на хранопровода, дължащо се на напр. на гастро-езофагеална рефлуксна болест (заболяване, при което стомашната киселина отива нагоре в хранопровода)
  - проблем с кръвоносните съдове на очните дъна (ретинопатия)
  - белодробно заболяване, при което бронхите Ви са разширени и изпълнени с гной (bronhiektazii) или кървене от белия дроб в миналото
- ако имате сърдечна клапна протеза
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на съсирек от белите Ви дробове.

**Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар**, преди да приемете Xarelto. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Ако Ви предстои операция**

- Много е важно да приемате Xarelto преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар.
- Ако операцията включва поставяне на катетър или инжекция в гръбначния стълб (напр. за епидурална или спинална упойка, или за намаляване на болка):
  - Много е важно да приемате Xarelto преди и след инжекцията или отстраняването на катетъра, точно когато Ви е казал Вашият лекар
  - Кажете на Вашия лекар веднага, ако усетите изтръпване или слабост в краката, или проблеми с червата или пикочния мехур, след края на упойката, тъй като е необходима спешна грижа.

### **Деца и юноши**

Xarelto **не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години**. Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши.

### **Други лекарства и Xarelto**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за гъбични инфекции (напр. флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), освен ако са само за приложение върху кожата
  - кетоконазол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато организмът произвежда излишък от кортизол)
  - някои лекарства за бактериални инфекции (например кларитромицин, еритромицин)
  - някои противовирусни лекарства за HIV / СПИН (напр. ритонавир)
  - други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К, като варфарин и аценокумарол)
  - противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (напр. напроксен или ацетилсалицилова киселина)
  - дронедарон, лекарство за лечение на неправилен сърдечен ритъм
  - някои лекарства за лечение на депресия (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRI))

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде засилен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с това лекарство и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

Ако Вашият лекар смята, че имате повишен риск за развитие на стомашни или чревни язви, той може да назначи профилактично лечение за язва.

- **Ако приемате**
  - някои лекарства за лечение на епилепсия (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), (растителен продукт, използван за депресия)
  - рифампицин (антибиотик)

**Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар,** преди да приемете Xarelto, понеже ефектът на Xarelto може да бъде намален. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Xarelto и трябва ли да бъдете наблюдавани по-внимателно.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте Xarelto, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждно контрацептивно средство, докато приемате Xarelto. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, информирайте Вашия лекар незабавно, който ще реши как трябва да бъдете лекувана.

### **Шофиране и работа с машини**

Xarelto може да причини замаяност (честа нежелана реакция) или припадъци (нечеста нежелана реакция) (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“). Не шофирайте и не използвайте никакви машини, ако имате тези симптоми.

### **Xarelto съдържа лактоза и натрий**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че „не съдържа натрий“.

## **3. Как да приемате Xarelto**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 15 mg два пъти дневно през първите 3 седмици. За лечението след третата седмица препоръчителната доза е една таблетка Xarelto от 20 mg един път дневно.

Тази опаковка за започване на лечение Xarelto 15 mg и 20 mg е само за първите 4 седмици от лечението.

След приключване на тази опаковка, лечението ще продължи с Xarelto 20 mg един път дневно, както Ви е казал Вашият лекар.

Ако страдате от бъбречни проблеми, Вашият лекар може да реши да намали дозата за лечението след третата седмица до една таблетка Xarelto от 15 mg един път дневно, ако рискът за кървене е по-висок от риска за повторно образуване на съсирек.

Гълтайте таблетката (таблетките) за предпочитане с вода.

Приемайте Xarelto заедно с храна.

Ако се затруднявате да погълнете таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини да приемате Xarelto. Таблетката може да се натроши и размеси с вода или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете. Веднага след тази смес трябва да приемете храна. Ако е необходимо, Вашият лекар може да ви даде натрошена таблетка Xarelto също и през стомашна сонда.

### **Кога да приемате Xarelto**

Приемайте таблетката (таблетките) всеки ден, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Постарайте се да приемате таблетката (таблетките) по едно и също време всеки ден – това ще Ви помогне да не забравяте.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Xarelto**

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки Xarelto от необходимото. Приемът на повече таблетки Xarelto от необходимото повишава риска от кървене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Xarelto**

- Ако приемате една таблетка от 15 mg два пъти на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от две таблетки от 15 mg за един ден. Ако сте пропуснали да вземете една доза, може да вземете две таблетки от 15 mg едновременно, за да стане общата доза две таблетки (30 mg) за един ден. На следващия ден трябва да продължите да вземате по една таблетка от 15 mg два пъти дневно.
- Ако приемате една таблетка от 20 mg един път на ден и сте пропуснали една доза, приемете я веднага щом се сетите. Не приемайте повече от една таблетка за един ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата таблетка на следващия ден и след това продължете да приемате по една таблетка един път дневно.

### **Ако сте спрели приема на Xarelto**

Не спирайте приема на Xarelto, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, понеже Xarelto лекува и предпазва от някои сериозни заболявания.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Xarelto може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Като други подобни лекарства (антитромботични средства), Xarelto може да доведе до кръвоизлив, който да е потенциално животозастрашаващ. Много силното кръвене може също така да доведе до рязко спадане на кръвното налягане (шок). В някои случаи кръвоизливът може да не е видим.

##### **Възможни нежелани реакции, които биха могли да са признак за кръвене**

**Информирайте Вашия лекар незабавно**, ако при Вас се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- продължително или много силно кръвене
- необичайна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие, необясним оток, задух, болка в гърдите или стенокардия, които могат да са признаци на кръвене.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

##### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежка кожна реакция**

**Незабавно уведомете Вашия лекар**, ако получите кожни реакции като:

- разпространяващ се интензивен кожен обрив, мехури или язви по лигавицата, напр. по устата или очите (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).
- лекарствена реакция, която причинява обрив, повишена температура, възпаление на вътрешните органи, хематологични аномалии и системно заболяване (DRESS синдром). Честотата на тази нежелана реакция е много редки (до 1 на 10 000).

##### **Възможни нежелани реакции, които могат да бъдат признак на тежки алергични реакции**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото; затруднено преглъщане; уртикария и затруднено дишане; внезапно спадане на кръвното налягане. Честотата на тези нежелани реакции е много рядка (анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, може да засегне до 1 на 10 000 души) и нечести (ангиоедем и алергичен оток, може да засегнат до 1 на 100 души).

##### **Обобщен списък на възможните нежелани реакции**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намаление на броя на червените кръвни клетки, в резултат на което кожата може да стане бледа и да доведе до слабост или задух
- кръвене в стомаха или червата, кръвене от пикочо-половите органи (включително кръв в урината и обилно менструално кръвене), кръвене от носа, кръвене от венците
- кръвене в окото (включително кръвене от бялото на очите)
- кръвене в тъкан или кухина на тялото (кръвонасядания, синини)
- кървави храчки
- кръвене от кожата или под кожата
- кръвене след операция
- сълзене на кръв или течности от хирургическа рана
- отоци по крайниците
- болка в крайниците
- увредена бъбречна функция (може да бъде видяно в изследванията, направени от Вашия лекар)
- висока температура
- болки в стомаха, нарушено храносмилане, гадене или повръщане, запек, диария
- ниско кръвно налягане (със симптоми, като усещане за замаяност или прималяване при изправяне)

- намалена обща сила и енергичност (слабост, умора), главоболие, замаяност
- обрив, сърбеж по кожата
- изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на някои чернодробни ензими

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвоизлив в мозъка или в черепа
- кръвоизлив в става, който да предизвиква болка и оток
- тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити; това са клетки, които помагат съсирването на кръвта)
- алергични реакции, включително кожни алергични реакции
- нарушена чернодробна функция (може да се установи, ако лекарят Ви назначи изследвания)
- изследванията на кръвта може да покажат повишаване на билирубина, на някои панкреатични или чернодробни ензими или на броя на тромбоцитите
- прималяване
- общо неразположение
- сухота в устата
- ускорен сърдечен ритъм
- уртикария

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- кръвене в мускул
- холестаза (намалено отделяне на жлъчката), хепатит вкл. хепатоцелуларно увреждане (възпален черен дроб, включително чернодробно увреждане)
- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница)
- локализиран оток
- събиране на кръв (хематом) в слабините след усложнение от сърдечна процедура, при която е поставен катетър в артерия на Вашия крак (псевдоаневризма)

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- бъбречна недостатъчност след тежко кръвене
- повишено напрежение в мускулите на краката или ръцете след кръвене, което води до болка, оток, променена чувствителност, изтръпване или парализа (компартмент синдром след кръвене)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Xarelto**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху всеки блистер след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Xarelto**

- Активното вещество е ривароксабан. Всяка таблетка съдържа 15 mg или 20 mg ривароксабан съответно.
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, хипромелоза 2910, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Xarelto съдържа лактоза и натрий“.  
Филмово покритие: макрогол 3350, хипромелоза 2910, титанов диоксид (E 171), железен оксид, червен (E 172).

### **Как изглежда Xarelto и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Xarelto 15 mg са червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “15” и триъгълник.

Филмираните таблетки Xarelto 20 mg са кафяво-червени, кръгли, двойноизпъкнали и означени от едната страна с кръста на BAYER, а от другата страна – с “20” и триъгълник.

Първи 4 седмици от опаковка за започване на лечението: всяка опаковка от 49 филмирани таблетки за първите 4 седмици от лечението съдържа:

42 филмирани таблетки от 15 mg ривароксабан и 7 филмирани таблетки от 20 mg ривароксабан в опаковка тип „портфейл“.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

### **Производител**

Производителят може да бъде идентифициран чрез номера на партидата, отпечатан на страничния капак на картонената кутия и на всеки блистер или бутилка:

- Ако първият и вторият символ са ВХ, производителят е  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

- Ако първият и вторият символ са IT, производителят е  
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Италия

- Ако първият и вторият символ са ВТ, производителят е  
Bayer Bitterfeld GmbH  
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1  
06803 Bitterfeld-Wolfen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.



**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване на безопасността (PASS) на лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, научните заключения на CHMP са, както следва:

Като се има предвид, че това проучване като част от програмата, описана в приложение II, е завършено, PRAC счита, че е уместно да се посочат подробностите за останалите данни от програмата, очаквани през следващите години.

Следователно, предвид наличните данни относно окончателния доклад от постмаркетинговото проучване на безопасността (PASS), PRAC счита, че промени в условията на разрешението за употреба са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения относно резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и) е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба на лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе.