

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Xerdoxo 20 mg film tableta të mbështjellura

2. KARAKTERISTIKAT KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 20 mg rivaroxaban.

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shihni seksionin 6.1.

3. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Film tabletat të mbështjellura janë me ngjyrë roze deri në të errët roze, të rrumbullakëta, lehtë bikonvekse, të gravuara me shenjën 20 në njërën anë të tabletës.

Dimensionet: diametri rreth 7 mm.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Të rriturit

Parandalimi i goditjes në tru dhe embolisë sistemike tek pacientët e rritur me fibrilacion atrial jo valvular me një ose më shumë faktorë të rrezikut, siç është dështimi kongjestiv i zemrës, hipertensioni, mosha ≥ 75 vjeç, diabeti mellitus, goditja e mëparshme në tru ose sulmi ishemik kalimtar.

Trajtimi i trombozës së venave të thella (TDV) dhe embolisë pulmonare (PE) dhe parandalimi i TDV dhe PE të përsëritur tek të rriturit. (Shihni seksionin 4.4 për pacientët me PE, emboli pulmonare, hemodinamikisht të paqëndrueshme.)

Popullata pediatrike

Trajtimi i tromboembolisë venoze (VTE) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE tek fëmijët dhe adoleshentët e moshës më pak se 18 vjeç dhe me peshë nga 30 kg deri në 50 kg pas së paku 5 ditësh të trajtimit fillestar parenteral antikoagulues.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistemike tek të rriturit

Doza e rekomanduar është 20 mg një herë në ditë, që është gjithashtu edhe doza e rekomanduar maksimale.

Terapinë me barin Xerdoxo duhet vazhduar për një periudhë më të gjatë kohore me kusht që dobia për preventivën e sulmit në tru dhe embolisë sistemike të jetë më e madhe në krahasim me rrezikun nga gjakderdhja (shihni seksionin 4.4).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Nëse nuk merret doza, pacienti duhet menjëherë të marrë barin Xerdoxo dhe të vazhdojë edhe të nesërmen me përdorim një herë në ditë ashtu siç është rekomanduar. Nuk duhet marrë dozë të dyfishtë të barit në të njëjtën ditë për të rekomanduar dozën e lënë.

Terapia e TDV, terapia e PE dhe preventiva e TDV dhe PE rekurrenente tek të rriturit

Doza e rekomanduar për terapinë fillestare të TDV akute ose PE është 15 mg dy herë në ditë gjatë tri javëve të para, pastaj duhet të merret doza prej 20 mg një herë në ditë për vazhdimin e terapisë dhe preventivën e TDV dhe PE rekurrenente.

Terapinë afatshkurtër (më së paku 3 muaj), duhet shqyrtuar te pacientët me TDV dhe PE që janë shkaktuar me faktor më të madh kalimtar të rrezikut (p.sh. operacion i madh që është kryer së fundmi ose traumë).

Terapia afatgjate duhet të shqyrtohet te pacientët me TDV dhe PE të provokuar, që nuk janë të ndërlidhura me faktor më të madh kalimtar të rrezikut, pastaj te pacientët me TDV dhe PE të provokuar ose te pacientët me TDV ose PE rekurrenente në anamnezë.

Kur është indikuar preventiva afatgjate e TDV dhe PE të përsëritura (pas përfundimit të më së paku 6 muaj të terapisë TDV ose PE), doza e rekomanduar është 10 mg një herë në ditë. Te pacientët te të cilët rreziku nda TDV ose PE rekurrenente konsiderohet i lartë, si ato me komorbiditete të kombinuara, ose që kanë zhvilluar TDV ose PE rekurrenente në preventivë afatgjate me Xerdoxo 10 mg një herë në ditë, duhet të shqyrtohet doza e barit Xerdoxo prej 20 mg një herë në ditë.

Kohëzgjatja e terapisë dhe përzgjedhja e dozës duhet të jenë individuale, pas vlerësimit të kujdesshëm të dobisë së terapisë në krahasim me rrezikun nga gjakderdhja (shihni seksionin 4.4).

	Periudha kohore	Dozimi	Doza e përgjithshme ditore
Terapia dhe preventiva e TDV dhe PE rekurrenente	1.-21. ditë	15 mg dy herë në ditë	30 mg
	Nga dita 22 në vazhdim	20 mg një herë në ditë	20 mg
Preventiva e TDV dhe PE rekurrenente	Pas përfundimit të terapisë së TDV ose PE që ka zgjatur më së paku 6 muaj.	10 mg një herë në ditë ose 20 mg një herë në ditë.	10 mg ose 20 mg

Nëse nuk e merrni dozën gjatë fazës së terapisë me 15 mg dy herë në ditë (1.-21. ditë), pacienti duhet menjëherë të marrë barin Xerdoxo për të siguruar sasinë e barit prej 30 mg të barit Xerdoxo në ditë. Në këtë rast dy tableta prej 15 mg mund të merren përnjëherë. Pacienti duhet të vazhdojë marrjen e rregullt të 15 mg dy herë në ditë të nesërmen, ashtu siç është rekomanduar.

Nëse nuk merret doza gjatë fazës së terapisë, kur bari merret një herë në ditë, pacienti duhet menjëherë të marrë barin Xerdoxo dhe të vazhdojë të nesërmen me marrjen një herë në ditë siç është rekomanduar. Nuk duhet të merret doza e dyfishtë gjatë një dite për të kompenzuar dozën e harruar.

Trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE tek fëmijët dhe adoleshentët

Trajtimi me Xerdoxo te fëmijët dhe adoleshentët nën moshën 18 vjeç duhet të fillohet pasë së paku 5 ditësh të trajtimit fillestar parenteral me antikoagulum (shihni seksionin 5.1).

Doza për fëmijët dhe adoleshentët llogaritet në bazë të peshës trupore.

- Peshë trupore prej 50 kg ose më shumë:
rekomandohet një dozë prej 20 mg rivaroxaban një herë në ditë. Kjo është doza maksimale ditore.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Peshë trupore nga 30 deri në 50 kg:
rekomandohet një dozë prej 15 mg rivaroxaban një herë në ditë. Kjo është doza maksimale ditore.
- Për pacientët me peshë trupore më pak 30 kg, referojuni Përmbledhjes së karakteristikave të produktit të granulave rivaroxaban për suspension oral.

Peshë e fëmijës duhet të monitorohet dhe doza të rishikohet rregullisht. Kjo bëhet për ta siguruar ruajtjen e një doze terapeutike. Përshtatjet e dozës duhet të bëhen duke u bazuar vetëm në ndryshimet në peshën trupore.

Trajtimi duhet të vazhdojë për të paktën 3 muaj tek fëmijët dhe adoleshentët. Kur është klinikisht e nevojshme, trajtimi mund të zgjatet deri në 12 muaj. Nuk ka të dhëna në dispozicion për fëmijët për ta mbështetur ndonjë reduktim të dozës pas trajtimit gjashtëmuor. Dobia dhe rreziku nga vazhdimi i terapisë pas 3 muajve duhet të vlerësohet në baza individuale, duke e marrë parasysh rrezikun nga tromboza e përsëritur kundrejt rrezikut të mundshëm nga gjakderdhja.

Nëse një dozë harrohet, doza e humbur duhet të merret sa më parë që të jetë e mundur pasi të vihet re, por vetëm në të njëjtën ditë. Nëse kjo nuk është e mundur, pacienti duhet ta lërë dozën dhe të vazhdojë me dozën tjetër sipas përshkrimit të mjekut. Pacienti nuk duhet t'i marrë dy doza për të kompensuar dozën e humbur.

Shndërrimi nga Antagonistët e Vitaminës K (AVK) në Xerdoxo

- Parandalimi i goditjes në tru dhe embolisë sistematike:
Trajtimi me AVK (antagonistë të vitaminës K) duhet të ndërpritet dhe terapia me Xerdoxo duhet të fillojë kur raporti ndërkombëtar i normalizuar (INR) është $\leq 3,0$.
- Trajtimi i TDV-së (trombozës së venave të thella), PE-së (embolisë pulmonare), parandalimi i përsëritjes tek të rriturit, trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes tek pacientët pediatrikë:
Trajtimi me AVK duhet të ndërpritet dhe terapia me Xerdoxo duhet të fillojë pasi INR të jetë $\leq 2,5$.

Gjatë kalimit të pacientit nga terapia me AVK në terapi me barin Xerdoxo, vlera e INR pas marrjes së barit Xerdoxo do të jetë rrethshëm e rritur. INR nuk është parametër valid për matjen e aktivitetit antikoagulues të rivaroxabanit, prandaj nuk duhet të përdoret (shihni seksionin 4.5).

Kalimi nga terapia me barin Xerdoxo në terapi me antagonistë të vitaminës K (AVK)

Ekziston mundësia që të paraqitet antikoagulimi joadekuat gjatë kalimit nga terapia me barin Xerdoxo në AVK. Gjatë çdo kalimi në tjetër antikoagulant duhet të sigurohet antikoagulimi adekuat i vazhdueshëm. Duhet mbajtur mend se bari Xerdoxo mund të kontribuojë në rritjen e vlerave të INR-së.

Nëse pacientët kalojnë nga bari Xerdoxo në AVK, të dy barnat duhet të merren njëkohësisht deri sa INR të arrijë vlerën $\geq 2,0$. Gjatë dy ditëve të para të kalimit, duhet të aplikohet dozimi fillestar standard i AVK, pas së cilës vijon dozimi AVK sipas rezultateve të matjes së INR-së. Deri sa pacientët marrin edhe barin Xerdoxo dhe AVK vlera e INR-së nuk duhet të përcaktohet nëse kanë kaluar më pak se 24 orë nga doza paraprake, por para dozës së radhës së barit Xerdoxo. Kur aplikimi i barit Xerdoxo ndërpritet, vlerat e INR-së me saktësi mund të përcaktohen më së paku 24 orë pas marrjes së dozës së fundit (shihni seksionet 4.5 dhe 5.2).

Pacientët pediatrikë:

Fëmijët që kalojnë nga Xerdoxo në AVK duhet të vazhdojnë me Xerdoxo për 48 orë pas dozës së parë të AVK. Pas 2 ditëve të bashkëadministrimit, duhet të merret një INR përpara dozës tjetër të planifikuar të Xerdoxo. Bashkëadministrimi i Xerdoxo dhe AVK këshillohet të vazhdojë derisa INR të jetë $\geq 2,0$. Pasi të ndërpritet Xerdoxo, testimi i INR mund të bëhet në mënyrë të besueshme 24 orë pas

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dozës së fundit (shihni më lart dhe seksionin 4.5).

Kalimi nga terapia me antikoagulantë parenteral në barin Xerdoxo

Për pacientët e rritur dhe pediatrikë të cilët aktualisht marrin antikoagulantë parenteral, duhet të ndërpritet marrja e antikoagulantëve parenteral dhe të fillohet me marrjen e barit Xerdoxo 0 deri 2 orë para terminit të parashikuar për aplikimin e radhës së barit parenteral (p.sh. heparina me peshë molekulare të ulët) ose në kohën e ndërprerjes së marrjes së barit parenteral të vazhdueshëm (p.sh. heparina e jofraksionuar intravenoze).

Kalimi nga terapia me barin Xerdoxo në terapi me antikoagulantë parenteral

Ndërpriteni Xerdoxo dhe jepni dozën e parë të antikoagulantit parenteral në kohën kur do të merret doza tjetër e Xerdoxo.

Popullatat e posaçme

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Të rriturit

Të dhënat e kufizuara për pacientë me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirensi i kreatininës 15-29 mL/min) tregojnë se koncentrimet e rivaroxabanit në gjak janë rritur dukshëm. Prandaj bari Xerdoxo duhet të merret me kujdes. Aplikimi nuk rekomandohet te pacientët me klirens të kreatininës < 15 mL/min (shihni seksionet 4.4 dhe 5.2).

Te pacientët me klirens mesatar (klirensi i kreatininës 30-49 mL/min) ose të rëndë (klirensi i kreatininës 15-29 mL/min) dëmtim të funksionit të veshkave aplikohen rekomandimet e dozimit në vazhdim:

- Për preventivën e sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët me fibrilacion atrial joalvular, doza e rekomanduar është 15 mg një herë në ditë (shihni seksionin 5.2).
- Për terapinë me TDV, terapinë PE dhe preventivën e TDV dhe PE: pacientët duhet të trajtohen me dozë prej 15 mg dy herë në ditë gjatë 3 javëve të para. Pas kësaj, kur doza e rekomanduar është 20 mg një herë në ditë, duhet të shqyrtohet zvogëlimi i dozës nga 20 mg një herë në ditë në 15 mg një herë në ditë, nëse vlerësohet se rreziku nga paraqitja e e gjakderdhjes tejkalon rrezikun nga TDV dhe PE rekurrente. Rekomandimi për aplikimin e dozës prej 15 mg e bazuar në modelin farmakokinetik dhe nuk është testuar në këto rrethana klinike (shihni seksionet 4.4, 5.1 dhe 5.2). Kur doza e rekomanduar është 10 mg një herë në ditë, nuk nevojitet përshtatje shtesë e dozës së rekomanduar.

Te pacientët me dëmtim të lehtë të funksionit të veshkave (klirensi i kreatininës 50-80 mL/min) nuk nevojitet përshtatje shtesë e dozës (shihni seksionin 5.2).

Popullata pediatrike:

- Fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim të lehtë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular 50-80 mL/min/1,73 m²): nuk kërkohet rregullim i dozës, bazuar në të dhënat për të rriturit dhe të dhënat e kufizuara tek pacientët pediatrikë (shihni seksionin 5.2).
- Fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular < 50 mL/min/1,73 m²): Xerdoxo nuk rekomandohet, meqë nuk ka të dhëna klinike (shihni seksionin 4.4).

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Bari Xerdoxo është i kontrainsikuar te pacientët me sëmundje të mëlçisë të ndërlidhur me koagulopati dhe rrezik me relevancë klinike, duke përfshirë pacientët me cirozë me vlerësimin B dhe C të Child Pugh (shihni seksionet 4.3 dhe 5.2).

Nuk ka të dhëna klinike për fëmijët me dëmtim të mëlçisë.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullata e moshuar

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës (shihni seksionin 5.2).

Pesha trupore

Nuk ka rregullim të dozës për të rriturit (shihni seksionin 5.2).

Për pacientët pediatrikë doza përcaktohet në bazë të peshës trupore.

Gjinia

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës (shihni seksionin 5.2).

Pacientët të cilët iu nënshtrohen kardioverzionit

Aplikimi i barit Xerdoxo mund të fillohet ose të vazhdohet te pacientët gjendja e të cilëve ndoshta kërkon kardioverzion. Tek kardioverzioni i udhëhequr me ehokardiogram transezofageal (TEE) te pacientët të cilët paraprakisht nuk kanë qenë në terapi me antikoagulantë, terapi me barin Xerdoxo duhet filluar më së paku 4 orë para kardioverzionit për të siguruar antikoagulim adekuat (shihni seksionet 5.1 dhe 5.2). Për të gjithë pacientët para aplikimit të kardioverzionit duhet të kërkohet vërtetim se bari Xerdoxo është marrë ashtu siç është përshkruar. Vendimin për zbatimin dhe kohëzgjatjen e terapisë duhet marrë në përputhje me rekomandimet për terapi me antikoagulantë tek pacientët që iu nënshtrohen kardioverzionit.

Pacientët me fibrilacion jovaskular atrial të cilët iu nënshtrohen intervenimit perkutan koronar me vënie të stentës

Ekziston përvojë e kufizuar te përdorimi i dozës së zvogëluar të rivaroxabanit prej 15 mg një herë në ditë (respektivisht 10 mg rivaroxaban një herë në ditë te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave (klirensi i kreatinës 30-49 mL/min)) si shtojcë inhibitorit P2Y12 më së shumti 12 muaj te pacientët me fibrilacion jovalvular atrial, të cilëve iu nevojitet terapi orale antikoaguluese dhe të cilët iu nënshtrohen PCI me vënie të stentës (shihni seksionet 4.4 dhe 5.1).

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i Xerdoxo tek fëmijët e moshës 0 deri në < 18 vjeç nuk janë vërtetuar në parandalimin e indikacioneve të goditjes në tru dhe embolisë sistemike tek pacientët me fibrilacion atrial jo valvular. Nuk ka të dhëna në dispozicion. Prandaj, nuk rekomandohet të përdoret tek fëmijët nën 18 vjeç për indikacione të tjera përveç trajtimit të VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimit të përsëritjes së VTE.

Mënyra e përdorimit

Të rriturit

Xerdoxo është për përdorim oral.

Tabletat duhet të merren me ushqim (shihni seksionin 5.2).

Thërrmimi i tabletave

Pacientët të cilët nuk mundin të gëlltitin tërë tabletën, tableta Xerdoxo mund të imtësohet dhe të përzihet me ujë ose me pure molle, menjëherë para aplikimit oral të barit. Pas aplikimit të film tabletës të mbështjellur Xerdoxo së imtësuar prej 15 mg ose 20 mg, menjëherë duhet të merret ushqimi. Tableta e imtësuar Xerdoxo gjithashtu mund të merret nëpërmjet sondës gastrike. (shihni seksionet 5.2 dhe 6.6).

Fëmijët dhe adoleshentët me peshë prej 50 kg ose më shumë

Xerdoxo është për përdorim oral.

Pacienti duhet të këshillohet që tabletën ta gëlltisë me lëng. Duhet të merret edhe me ushqim (shihni seksionin 5.2). Tabletata duhet të merren përafërsisht 24 orë larg njëra-tjetrës.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në rast se pacienti e pështyn dozën menjëherë ose vjell brenda 30 minutave pas marrjes së dozës, duhet të jepet një dozë e re. Megjithatë, nëse pacienti vjell më shumë se 30 minuta pas dozës, doza nuk duhet të riadministrohet dhe doza tjetër duhet të merret sipas planit.

Tableta nuk duhet të ndahet në përpjekje për ta siguruar një pjesë të dozës së tabletës.

Thërrmimi i tabletave

Për pacientët që nuk janë në gjendje të gëlltisnin tableta të plota, duhet të përdoren granula rivaroxaban për suspension oral. Nëse suspensioni oral nuk është i disponueshëm menjëherë, kur përshkruhen doza prej 15 mg ose 20 mg rivaroxaban, ato mund të sigurohen duke e thërrmuar tabletën 15 mg ose 20 mg dhe duke e përzier me ujë ose pure molle menjëherë përpara përdorimit dhe administrimit oral. Tableta e thërrmuar mund të jepet përmes një tubi ushqimor nazogastrik ose gastrik (shihni seksionet 5.2 dhe 6.6).

4.3 Kundërrindikimet

Ndjeshmëri ndaj substancave aktive ose ndaj çfarëdo substance ndihmëse të dhënë në seksionin 6.1.

Gjakderdhja aktive me rëndësi klinike.

Lezionet ose gjendjet, nëse konsiderohet se paraqet rrezik të rëndësishëm për paraqitjen e gjakderdhjeve të mëdha. Kjo mund të përfshijë ulçera gastrointestinale aktuale ose të paraqitura në kohët e fundit, prezencë të neoplazmave malinje me rrezik të lartë nga gjakderdhja, lëndim i trurit ose palcës kurrizore, intervenim kirurgjik i trurit, i palcës kurrizore i kryer së fundmi, ose intervenime kirurgjike oftalmologjike, varikse ezoofageale të njohura ose potenciale, malformime arterio-venoze, aneurzima të enëve të gjakut ose intraspinale, respektivisht anomali intracerebrale vaskulare.

Terapia e njëkohshme me ndonjë antikoagulant tjetër, për shembull heparina e pafraksionuar (engl. unfractionated heparin, UFH), me heparin me peshë molekulare të ulët (enoxaparin, dalteparin, etj.), derivate të heparinës (fondaparinux, etj) antikoagulantë oral (varfarina, dabigatran etexilat, apixaban etj.) përveç në rrethana të caktuara kur ndryshohet terapia me antikoagulantë (shihni seksionin 4.2) ose kur heparina e pafraksionuar aplikohet në doza të domosdoshme për mbajtjen e kateterit të venave qendrore ose arteriale (shihni seksionin 4.5).

Sëmundja e mëlçisë e bashkuar me koagulopati dhe rrezik klinikisht të rëndësishëm nga gjakderdhja duke përfshirë pacientët me cirozë me vlerësim B dhe C të Child Pugh (shihni seksionin 5.2).

Shtatzënia dhe të ushqyerit me gji (shihni seksionin 4.6).

4.4 Paralajmërime të posaçme dhe masat e sigurisë për përdorimin e barit

Mbikëqyrja klinike në përputhje me praktikën gjatë aplikimit të antikoagulantëve rekomandohet gjatë tërë periudhës së marrjes së terapisë.

Rreziku nga gjakderdhja

Si edhe gjatë terapisë me antikoagulantë tjerë, duhet të përcillen me kujdes shenjat e gjakderdhjes te pacientët të cilët përdorin Xerdexo. Rekomandohet kujdes gjatë aplikimit të gjendjet me rrezik të shtuar nga gjakderdhja. Aplikimin e barit Xerdexo duhet ndërprerë menjëherë nëse paraqitet gjakderdhje serioze (shihni seksionin 4.9).

Në studimet klinike gjakderdhjet e mukozës (d.m.th. epistaksa, gjakderdhja e gingivës, gjakderdhja gastrointestinale duke përfshirë gjakderdhjen e jashtëzakonshme ose të shtuar vaginale ose

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

menstruale) dhe anemia më shpesh janë paraqitur gjatë terapisë afatgjate me rivaroxaban në krahasim me terapisë me AVK. Prandaj, përveç mbikëqyrjes adekuate klinike, testimi laboratorik i hemoglobinës/hematokritit mund të ketë rëndësi për zbulimin e gjakderdhjes së fshehur dhe vlerësimin e rëndësisë klinike të gjakderdhjeve të dukshme, kur kjo vlerësohet e përshtatshme.

Siç është dhënë më detajisht në vazhdim të tekstit, më shumë nëngrupe të pacientëve kanë rrezik të shtuar për paraqitjen e gjakderdhjes. Pas fillimit të terapisë te pacientët duhet të përcillet me kujdes në rast se paraqiten shenjat dhe simptomat e komplikimeve për shkak të gjakderdhjeve dhe anemisë (shihni seksionin 4.8).

Tek çdo zvogëlim i pasqjueshëm i koncentrimin të hemoglobinës ose tensionit të gjakut duhet të kërkohe vendi i gjakderdhjes.

Edhe pse terapia me rivaroxaban nuk kërkon përcjellje rutinore të eksponimit ndaj barit, përcaktimi i koncentrimin të rivaroxabanit me metodë të kalibruar kuantitative për anti-faktorin Xa mund të jetë e rëndësishme në raste të jashtëzakonshme ku njohja e eksponimit ndaj rivaroxabanit mund të ndihmojë si informacion në vendosmërinë klinike, p.sh. te mbidozimi ose gjendjet të cilat kërkojnë intervenim kirurgjik urgjent (shihni seksionet 5.1 dhe 5.2).

Popullata pediatrike

Ka të dhëna të kufizuara për fëmijët me trombozë të venave cerebrale dhe sinuseve që kanë infeksion të SNQ (shihni seksionin 5.1). Rreziku nga gjakderdhja duhet të vlerësohet me kujdes para dhe gjatë terapisë me rivaroxaban.

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Tek pacientët e rritur me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirensi i kreatininës < 30 mL/min) koncentrimet e rivaroxabanit në plazmë mund të jenë dukshëm të rritura (mesatarisht 1,6 herë) që mund të shkaktojë rrezik të rritur nga gjakderdhja. Bari Xerdoxo duhet të përdoret me kujdes te pacientët me klirens të kreatininës 15-29 mL/min. Aplikimi i këtij bari nuk rekomandohet te pacientët me klirens të kreatininës < 15 mL/min (shihni seksionet 4.2 dhe 5.2).

Bari Xerdoxo duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave që njëkohësisht marrin barna të tjera të cilat rritin koncentrimin e rivaroxabanit në plazmë (shihni seksionin 4.5).

Xerdoxo nuk rekomandohet tek fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular < 50 mL/min/1,73 m²), meqë nuk ka të dhëna klinike.

Ndërveprimi me barna të tjera

Aplikimi i barit Xerdoxo nuk rekomandohet te pacientët të cilët njëkohësisht marrin antimikotikë azol për përdorim sistematik (si ketokonazoli, itrakonazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e proteazës HIV (p.sh. ritonavir). Këto substanca aktive inhibojnë fuqishëm edhe CYP3A4 dhe P-gp, prandaj mundën klinikisht të rritin koncentrimin e rivaroxabanit për shkak të paraqitjes së rivaroxabanit në plazmë (mesatarisht 2,6 herë) që mund të shkaktojë rritje të rrezikut nga gjakderdhja. Nuk ka të dhëna klinike për fëmijët që marrin trajtim sistematik të njëkohshëm me frenues të fortë të të dy CYP 3A4 dhe P-gp (shihni seksionin 4.5).

Nevojitet kujdes nëse pacientët janë njëkohësisht në terapi me barna të cilat ndikojnë në hemostazë, siç janë barnat anti-inflamatorë jo-steroidal (NSAID), acidi acetilsalicilik dhe inhibitorët e agregacionit të trombociteve ose inhibitorëve selektive të marrjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorëve selektive të marrjes së norepinefrinës (SNRI). Te pacientët me rrezik nga paraqitja e ulçerave gastrointestinale duhet të shqyrtohet aplikimi i terapisë së përshtatshme profilaktike (shihni seksionin 4.5).

Faktorët tjerë të rrezikut për paraqitje të gjakderdhjes

Si edhe barnat tjera antikoaguluese, rivaroxabani nuk rekomandohet te pacientët të cilët kanë rrezik

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

nga gjakderdhja, siç janë:

- gjakderdhjet kongjenitale ose gjakderdhjet e çrregulluara të fituara
- hipertensioni i rëndë i pakontrolluar arterial
- sëmundjet tjera gastrointestinale pa ulçera aktive të cilat potencialisht mund të shkaktojnë gjakderdhje të komplikuara (p.sh. sëmundja e ndezjes së zorrëve, ezofagitis, gastritis dhe refluksi gastroezofageal)
- retinopatia vaskulare
- bronhiektazitë ose gjakderdhja pulmonare paraprake

Pacientët me kancer

Pacientët me sëmundje malinje mund të jenë në rrezik më të lartë nga gjakderdhja dhe tromboza e njëkohshme. Dobia individuale nga trajtimi antitrombotik duhet të peshohet kundrejt rrezikut nga gjakderdhja tek pacientët me kancer aktiv varësisht nga vendndodhja e tumorit, terapisë antineoplazike dhe fazës së sëmundjes. Tumoret që gjenden në traktin gastrointestinal ose gjenitourinar janë shoqëruar me një rrezik të shtuar nga gjakderdhja gjatë terapisë me rivaroxaban. Tek pacientët me neoplazi malinje me rrezik të lartë nga gjakderdhja, përdorimi i rivaroxabanit është kundërindikuar (shihni seksionin 4.3).

Pacientët me valvula artificiale

Rivaroxabani nuk duhet të përdoret për tromboprofilaksë te pacientët të cilët së fundmi iu kanë nënshtruar zëvendësimit transkateterial të valvulës së aortës (TAVR). Siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk është testuar te pacientët me valvula artificiale të zemrës; prandaj nuk ekzistojnë të dhëna të cilat mund të vërtetojnë se rivaroxabani siguron antikoagulim adekuat tek ky grup i pacientëve. Terapia me rivaroxaban nuk rekomandohet tek këta pacientë.

Pacientët me sindromë antifosfolipide

Antikoagulantët oral me veprim direkt (DOAC), duke përfshirë rivaroxabanin, nuk rekomandohet te pacientët të cilët në anamnezë kanë trombozë, kurse iu është diagnostikuar sindromi antifosfolipid. Posaqërisht nuk rekomandohet te pacientët të cilët janë trefish pozitiv (ndaj antikoagulantit për lupus, antitrupe antikardiolipine dhe anti-beta 2-glikoproteina-I antitrupe), te të cilët trajtimi me antikoagulant me veprim direkt mund të ndërlihet me normë të rritur të ndodhive trombotike të përsëritura në krahasim me terapinë me antagonistë të vitaminës K.

Pacientët me fibrilacion atrial jovalvular që iu kanë nënshtruar PCI-ë me implantimin e stentës

Janë të disponueshme të dhënat klinike nga studimi i ndërhyrjes qëllimi primar i të cilit ka qenë vlerësimi i sigurisë te pacientët me fibrilacion jovalvular atrial që iu kanë nënshtruar PCI-së me implantim të stentës.

Të dhënat rreth efikasitetit tek kjo popullatë janë të kufizuara (shihni seksionet 4.2 dhe 5.1). Nuk ekzistojnë të dhëna për këta pacientë, të cilët kanë sulm në tru/sulm ishemik tranzitor (engl. transient ischaemic attack, TIA) në anamnezë.

Pacientët hemodinamik jostabil me PE ose pacientët gjendja e të cilëve kërkon trombolizë ose embolektomi

Përdorimi i barit Xerdoxo nuk rekomandohet si alternativë për heparinë të pafraksionuar te pacientët me emboli të mushkërive të cilët janë hemodinamikisht jostabil ose të cilët mund të marrin trombolizë ose embolektomi të mushkërive, sepse siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk janë vërtetuar në këto situata klinike.

Anestezioni spinal/epidural ose punkcioni

Kur zbatohet anestezioni neuroaksial (anestezioni spinal/epidural) ose punkcioni spinal/epidural, pacientët në terapi me antitrombotikë me qëllim të preventivës së komplikimeve tromboembolike janë të rrezikuar nga krijimi i hematomes epidurale ose spinale që mund të shkaktojë paralizë afatgjate ose permanente. Rreziku nga këto ngjarje mund të rritet te aplikimi postoperativ i kateterëve të

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përherëshëm epidurale ose përdorimi i njëkohshëm i barnave të cilat ndikojnë në hemostazë. Rreziku gjithashtu mund të rritet për shkak të punkcionit traumatik ose të përsëritur epidural, ose për shkak të punkcionit spinal. Te këta pacientë duhet më shpesh të kontrollohet paraqitja e shenjave dhe simptomave të dëmtimeve neurologjike (p.sh. mpirja ose dobësia e këmbëve, çrregullimet e funksionit të zorrëve ose fshikëzës së urinës). Nëse vihet re ndonjë çrregullim neurologjik, është e domosdoshme që urgjentisht të caktohet diagnoza dhe të fillohet terapia. Para intervenimit neuroaksial mjeku duhet të shqyrtojë raportin e dobisë dhe rrezikut të pacientit të cilët marrin antikoagulantë, respektivisht pacientët të cilët do të marrin antikoagulantë me qëllim të tromboprofilaksës. Nuk ekzistojnë përvoja klinike për përdorimin e rivaroxabanit prej 20 mg në këto situata.

Me qëllim të zvogëlimit të rrezikut potencial nga gjakderdhja të ndërlidhur me aplikimin e njëkohshëm të rivaroxabanit dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal) ose punkcionit spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i rivaroxabanit. Vënia ose heqja e kateterit epidural ose punkcioni lumbal më së miri është të bëhet kur të vlerësohet se efekti antikoagulues i rivaroxabanit është dobësuar. Por, koha e saktë kur arrihet efekti antikoagulues mjaftueshëm i dobët tek çdo pacientë nuk dihet dhe duhet të peshohet kundrejt urgjencës së një procedure diagnostike.

Bazuar në karakteristikat farmakokinetike, nga aplikimi i fundit i rivaroxabanit deri te nxjerrja e kateterit epidural duhet të kalojë më së paku gjysmëkoha e dyfishtë e eliminimit të rivaroxabanit, repsektivisht tek pacientët e rinj të rritur më së paku 18 orë, kurse te të moshuarit më së paku 26 orë (shihni seksionin 5.2).

Pas heqjes së kateterit, duhet të kalojnë më së paku 6 orë deri në aplikimin e radhës të rivaroxabanit.

Nëse vie deri te punkcioni traumatik, aplikimi i rivaroxabanit duhet të shtyhet për 24 orë.

Nuk ka të dhëna për kohën e vendosjes ose heqjes së kateterit neuraksial tek fëmijët gjatë përdorimit të rivaroxabanit. Në raste të tilla, ndërpriteni rivaroxabanin dhe shqyrtojeni mundësinë e përdorimit një antikoagulant parenteral me veprim të shkurtër.

Rekomandimet për dozim para dhe pas procedurave invazive dhe intervenimeve kirurgjike

Nëse duhet të zbatohet procedurë invazive ose intervenim kirurgjik, terapia me barin Xerdoxo 20 mg, nëse është mundur, duhet të ndërpritet më së paku 24 orë para intervenimit, që duhet të bazohet në vlerësimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të shtyhet, duhet të vlerësohet rreziku i shtuar nga paraqitja e gjakderdhjes në krahasim me urgjencën e intervenimit.

Terapinë me barin Xerdoxo duhet vazhduar sa më parë të jetë e mundur pas procedurës invazive ose intervenimit kirurgjik me kusht që situata klinike e lejon një gjë të tillë dhe se është vendosur hemostaza adekuate, e cila është vërtetuar nga ana e mjekut (shihni seksionin 5.2).

Popullata e moshuar

Rreziku i gjakderdhjes mund të rritet me kalimin e moshës (shihni seksionin 5.2).

Reagimet dermatologjike

Gjatë përcjelljes së barit në periudhën e postmarketingut, janë raportuar reagime serioze të lëkurës, duke përfshirë sindromën Steven-Johnson/nekrolizën toksike epidermale dhe sindromën DRESS, të ndërlidhur me aplikimin e rivaroxabanit (shihni seksionin 4.8). Duket se pacientët janë në rrezik më të madh në fillim të terapisë: në shumicën e rasteve fillimi i reagimeve paraqitet gjatë javëve të para të terapisë. Përdorimi i rivaroxabanit duhet të ndërpritet në shfaqjen e parë të skuqjes së rëndë të lëkurës (p.sh. skuqe e cila zgjerohet, është intenzive dhe paraqiten fluska) ose çfarëdo simptome i mbindjeshmërisë i shkaktuar me leziona të mukozës.

Informacione për substancat me veprim të konfirmuar

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për një film tabletë të mbështjellur, d.m.th. në esencë është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barnat të tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Shkalla e ndërveprimeve tek popullatën pediatrike nuk dihet. Të dhënat e ndërveprimit që janë

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përmendur në tekstin e mëposhtëm janë marrë tek të rriturit, ndërsa paralajmërimet në pjesën 4.4 duhet të merren parasysh për popullatën pediatrike.

Inhibitorët CYP3A4 dhe P-gp

Aplikimi i njëkohshëm i rivaroxabanit me ketokonazol (400 mg, një herë në ditë), respektivisht ritonavir (600 mg, dy herë në ditë), ka rritur 2,6 herë/2,5 herë vlerën mesatare të PIK-ut të rivaroxabanit, kurse 1,7 herë/1,6 herë C_{max} mesatare të vlerës së rivaroxabanit, me rritje të dukshme të efekteve farmakodinamike që kanë mundur të shkaktojnë rritje të rrezikut nga gjakderdhja. Prandaj bari Xerdoxo nuk rekomandohet për përdorim te pacientët të cilët njëkohësisht trajtohen me antimikotikë azol për përdorim sistemik siç janë ketokonazoli, itraconazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli ose inhibitorët e proteazës HIV.

Këto substanca aktive janë inhibitorë të fuqishëm si të CYP3A4, ashtu edhe të transporterëve P-gp (shihni seksionin 4.4).

Pritet që substancat aktive të cilat fuqishëm inhibojnë vetëm një rrugë të eliminimit të rivaroxabanit, qoftë CYP3A4 ose P-gp transporterët, në masë më të vogël rritin koncentrimin e rivaroxabanit në plazmë. Klaritromicina (500 mg, dy herë në ditë), për shembull për të cilin konsiderohet së është inhibitor i fuqishëm i CYP3A4 dhe inhibitor i mesëm i P-gp transporterit, ka rritur vlerën mesatare të PIK-ut të rivaroxabanit për 1,5 herë, kurse C_{max} e rivaroxabanit për 1,4 herë. Ndërveprimi me klaritromicinën me shumë gjasa nuk ka rëndësi klinike për shumicën e pacientëve, por mund të jetë potencialisht e rëndësishme për pacientët me rrezik të lartë (Për pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave shihni seksionin 4.4).

Eritromicina (500 mg, tri herë në ditë), që inhibon mesatarisht CYP3A4 dhe P-gp, ka rritur vlerat mesatare të PIK-ut dhe C_{max} të rivaroxabanit për 1,3 herë. Ndërveprimi me eritromicinë me shumë gjasa nuk ka rëndësi relevante klinike por mund të jetë potencialisht e rëndësishme te pacientët me rrezikueshmëri të lartë.

Te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave, përdorimi i eritromicinës (në dozë prej 500 mg tri herë në ditë) ka shkaktuar rritje të vlerës mesatare të PIK-ut të rivaroxabanit për 1,8 herë dhe rritje të vlerës C_{max} të rivaroxabanit 1,6 herë në krahasim me pacientët me funksion të ruajtur të veshkave. Te personat e testuar me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave, aplikimi i eritromicinës ka shkaktuar rritje të vlerës mesatare të PIK-ut për rivaroxabanin për 2,0 herë dhe rritje të vlerave të C_{max} për 1,6 herë në krahasim me pacientët me funksion të ruajtur të veshkave. Efekti i eritromicinës është aditiv me efektin e dëmtimit të funksionit të veshkave (shihni seksionin 4.4).

Flukonazoli (400 mg, një herë në ditë) që mesatarisht inhibon CYP3A4, ka rritur vlerën mesatare të PIK-ut për 1,4 herë dhe C_{max} mesatare për 1,3 herë. Ndërveprimi me flukonazol me shumë gjasa nuk ka rëndësi klinike relevante për shumicën e pacientëve por mund të jetë potencialisht i rëndësishëm te pacientët me rrezikueshmëri të lartë (Për pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave shihni seksionin 4.4).

Duke pasur parasysh të dhënat e kufizuara klinike për dronedaron, aplikimin e njëkohshëm për rivaroxaban duhet të parandalohet.

Antikoagulantët

Pas aplikimit të njëkohshëm të enoxaparinës (40 mg, doze e njehershme) me rivaroxaban (10 mg, dozë e njehershme) është vënë re efekti i anti-faktorit aditiv Xa, pa asnjë ndikim tjetër shtesë në testet e koagulimit (PT, aPTT). Enoxaparina nuk ka ndikuar në farmakokinetikën e rivaroxabanit. Për shkak të rrezikut të shtuar nga gjakderdhja, nevojitet kujdes nëse pacientët njëkohësisht trajtohen me çfarëdo antikoagulues tjetër (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

NSAIDet/inhibitorët e agregacioneve të trombociteve

Nuk është vënë re kohëzgjatje klinike të rëndësishme e rivaroxabanit (15 mg) dhe 500 mg

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

naproxen. Përkundër kësaj, te individët, përgjigja farmakodinamike mund të jetë më e theksuar. Nuk janë vënë re ndërveprime klinike të rëndësishme farmakokinetike ose farmakodinamike kur rivaroxabani është aplikuar në kombinim me 500 mg acid acetilsalicilik.

Klopidogreli (doza fillestare prej 300 mg, pastaj doza e mirëmbajtjes prej 75 mg) nuk ka treguar ndërveprim farmakokinetik me rivaroxabanin (15 mg), por në një nëngrup të pacientëve është vënë re kohëzgjatje relevante e kohës së gjakderdhjes që nuk është ndërlidhur me agregacionin e trombociteve, nivelin e P-selektinës ose receptorëve GPIIb/IIIa.

Nevojitet kujdes nëse pacienti njëkohësisht trajtohet me NSAIDe (duke përfshirë acidin acetilsalicilik) dhe inhibitorët e agregacionit të trombociteve, pasi që për këto barna është karakteristike se rritin rrezikun nga gjakderdhja (shihni seksionin 4.4).

SSRI/SNRI

Si edhe te antikoagulantët tjerë, ekziston mundësia se pacientët e ekspozuar ndaj rrezikut më të madh nga gjakderdhja te aplikimi i njëkohshëm i rivaroxabanit me SSRI dhe SNRI për shkak të efekteve të raportuara të këtyre barnave ndaj trombociteve. Te aplikimi i njëkohshëm i SSRI/SNRI dhe rivaroxabanit në studime klinike, është vënë re një normë numerike më e madhe e gjakderdhjeve të mëdha ose klinike të cilat nuk janë të mëdha në të gjitha grupet terapeutike.

Varfarina

Kalimi i pacientëve nga terapia me antagonistë të vitaminës K, varfarinë (INR 2,0 deri 3,0) në rivaroxaban (20 mg) ose nga rivaroxabani (20 mg) në varfarinë (INR 2,0 deri në 3,0) është zgjidhur koha e protrombinës/INR (Neoplastina) më shumë se sa në mënyrë aditive (mund të vihen re vlerat individuale INR deri në 12), përderisa ndikimi në aPTT, inhibimin e aktivitetit të faktorit të Xa dhe trombina endogjene potenciali ka qenë aditiv.

Për testimin e efekteve farmakodinamike të rivaroxabanit gjatë periudhës së kalimit, mund të përdoren aktivitetet e anti-faktorit Xa, PdhCT dhe Heptest sepse varfarina nuk ka pasur ndikim tek ata. Në ditën e katërt pas dozës së fundit të varfarinës, të gjitha testet (duke përfshirë PT, aPTT, inhibimin e aktivitetit të faktorit Xa dhe ETP) kanë mirëmbajtur vetëm ndikimin e rivaroxabanit. Për testimin e efekteve farmakodinamike të varfarinës gjatë periudhës së kalimit, matja e INR-së mund të përdoret gjatë koncentrimin më të vogël të arritur (C trough) të rivaroxabanit (24 orë nga marrja paraprake e rivaroxabanit) sepse rivaroxabani minimalisht ndikon në testim në atë moment. Nuk është vënë re çfarëdo ndërveprimi farmakokinetik në mes të varfarinës dhe rivaroxabanit.

Induktorët CYP3A4

Aplikimi i njëkohshëm i rivaroxabanit dhe rifampicinit, induktorit të fortë CYP3A4, ka zvogëluar vlerën mesatare të PIK-ut të rivaroxabanit për afërsisht 50%, me zvogëlim paralel të efekteve të tyre farmakodinamike. Aplikimi i njëkohshëm i rivaroxabanit me induktorë tjerë të fortë CYP3A4 (p.sh. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ose kantarion) mundet gjithashtu zvogëlon koncentrimin e rivaroxabanit në plazmë).

Për këtë arsye, aplikimi i njëkohshëm i induktorëve të fortë CYP3A4 duhet të parandalohet, përveç nëse pacienti nuk është nën mbikëqyrje të përhershme për shkak të paraqitjes së mundshme të shenjave dhe simptomave të trombozës.

Ndërveprimet me barnat tjera

Nuk janë vënë re ndërveprime klinike të rëndësishme farmakokinetike ose farmakodinamike gjatë aplikimit të njëkohshëm të rivaroxabanit me midazolam (supstrati për CYP3A4), digoksinë (supstrat për P-gp), atorvastatin (supstrat për CYP3A4 dhe P-gp) ose omeprazol (inhibitorë të pompës proteinike). Rivaroxabani nuk shkakton induksion as inhibim të asnjë izoenzimi tjetër të rëndësishëm CYP, siç janë CYP3A4.

Parametrat laboratorike

Parametrat e koagulimit (p.sh. PT, aPTT, HepTest) ndryshojnë, siç pritet, për shkak të mekanizmave të veprimin të rivaroxabanit (shihni seksionin 5.1).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe të ushqyerit me gji

Shtatzënia

Siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk janë caktuar te shtatzënat. Studimet te kafshët kanë treguar toksicitetin reproduktiv (shihni seksionin 5.3). Për shkak të toksicitetit të mundshëm reproduktiv, rrezikut të mundshëm nga gjakderdhja dhe të dhënave për atë se rivaroxabani kalon në placentë, bari Xerdoxo është i kundërlindur gjatë shtatzënisë (shihni seksionin 4.3). Femrat në periudhën e reprodukimit duhet të shmangin shtatzëninë gjatë trajtimit me rivaroxaban.

Të ushqyerit me gji

Siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk janë vërtetuar te femrat që ushqehen me gji. Të dhënat për kafshët tregojnë se rivaroxabani sekretohet në qumësht. Prandaj, aplikimi i barit Xerdoxo është i kundërlindur gjatë të ushqyerit me gji (shihni seksionin 4.3). Duhet të merret vendimi nëse do të ndërpritet ushqimi me gji ose të bëhet ndërprerje/pauzë e terapisë.

Fertiliteti

Te njerëzit nuk janë gjetur studime specifike me rivaroxaban për shkak të vlerësimit të ndikimit në fertilitet. Në një studim të fertilitetit, te minjtë meshkuj dhe femra nuk është vënë re asnjë ndikim (shihni seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi i barit në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Rivaroxabani ka ndikim të vogël në aftësitë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave. Janë paraqitur reagime të padëshiruara si sinkopa (frekuenca: periodikisht) dhe marramendje (frekuenca: shpesh) (shihni seksionin 4.8). Pacientët te të cilët shfaqen këto reagime të padëshirueshme nuk duhet të drejtojnë automjete ose të përdorin makina.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Përmbledhja e profilin të sigurisë

Siguria e rivaroxabanit është vlerësuar në trembëdhjetë studime kryesore të fazës III (shihni tabelën 1).

Në përgjithësi, 69,608 pacientë të rritur në nëntëmbëdhjetë studime të fazës III dhe 488 pacientë pediatrikë në dy studime të fazës II dhe dy të fazës III i janë ekspozuar rivaroxabanit.

Tabela 1: Numri i pacientëve të studiuar, gjithsej doza ditore dhe kohëzgjatja maksimale e trajtimit në studimet e fazës III tek pacientët e rritur dhe pediatrikë

Indikacionet	Numri i pacientëve*	Doza e përgjithshme ditore	Kohëzgjatja maksimale e terapisë
Preventiva e tromboembolisë venoze (VTE) te pacientët e rritur të cilët iu nënshtrohen intervenimit elektiv kirurgjikal të zëvendësimit të ijës ose gjurit	6,097	10 mg	39 ditë

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Preventiva e tromboembolisë venoze (VTE) te pacientët kronik të hospitalizuar	3,997	10 mg	39 ditë
Terapia e trombozës së venave të thella (TDV), emboli e mushkërive (PE) dhe preventiva e paraqitjes së sërishe	6,790	nga 1. deri 21. ditë: 30 mg nga 22. ditë në vazhdim: 20 mg Pas më së paku 6 muaj: 10 mg ose 20 mg	21 muaj
Trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE-së tek të sapolindurit dhe fëmijët e moshës më pak se 18 vjeç pas fillimit të trajtimit antikoagulues standard	329	Doza e përshtatur me peshën trupore për ta arritur një ekspozim të ngjashëm me atë që është vërejtur tek të rriturit që janë trajtuar për TDV (trombozë të thellë të veave) me 20 mg rivaroxaban një herë në ditë	12 muaj
Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistematike te pacientët me fibrilacion atrial joalvular	7,750	20 mg	41 muaj
Preventiva e ngjarjeve aterotrombotike te pacientët pas sindromit akut koronar (AKS)	10,225	5 mg ose 10 mg e aplikuar njëkohësisht me ASK ose ASK dhe klopidoqrel ose tiklopidin	31 muaj
Preventiva e ndodhive aterotrombotike te pacientët me BKA/BPA	18,244	5 mg e aplikuar njëkohësisht me ASK ose 10 mg në monoterapi	47 muaj
	3,256**	5 mg e bashkëadministruar me ASK	42 muaj

* Pacientët të cilët kanë marrë më së paku një dozë rivaroxaban.

** Nga studimi i VOYAGER PAD

Efektet e padëshirueshme të paraqitura më shpesh te pacientët në terapi me rivaroxaban kanë qenë gjakderdhjet (shihni seksionin 4.4 dhe “Përshkrimi i efekteve të përzgjedhura të padëshirueshme”) (tabela 2). Gjakderdhjet e raportuara më shpesh kanë qenë epistaksa (4,5%) dhe hemorragjitë në traktin gastrointestinal (3,8%).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tabela 2: Shkalla e gjakderdhjes* dhe e anemisë tek pacientët që i janë ekspozuar rivaroxabanit përgjatë studimeve të përfunduara të fazës III tek pacientët e rritur dhe pediatrikë

Indikacioni	Çfarëdo gjakderdhje	Anemia
Preventiva e tromboembolisë venoze (VTE) te pacientët e rritur që iu kanë nënshtruar intervenimit elektiv kirurgjik të zëvendësimit të ijës ose gjurit	6,8% pacientë	5,9% pacientë
Preventiva e tromboembolisë venoze te pacientët kronik të hospitalizuar	12,6% pacientë	2,1% pacientë
Terapia e trombozës së venave të thella (TDV), embolisë së mushkërive (PE) dhe preventiva e paraqitjes së sërishe	23% pacientë	1,6% pacientë
Trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE-së tek të sapolindurit dhe fëmijët e moshës më pak se 18 vjeç pas fillimit të trajtimit antikoagules standard	39,5% e pacientëve	4,6% e pacientëve
Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët me fibrilacion joalvular atrial	28 në 100 vite të pacientit	2,5 në 100 vite të pacientit
Preventiva e ngjarjeve aterotrombotike te pacientët pas sindromës akute koronare (AKS)	22 në 100 vite të pacientit	1,4 në 100 vite të pacientit
Preventiva e ngjarjeve aterotrombotike te pacientët me BKA/BPA	6,7 në 100 vite të pacientit	0,15 në 100 vite të pacientit**
	8,38 për 100 vite të pacientit #	0,74 për 100 vite të pacientit*** #

* Janë grumbulluar të gjitha ngjarjet e shënuara dhe të vlerësuara të gjakderdhjes në të gjitha studimet me rivaroxaban.

** Në studimin COMPASS ekziston incidencë e ulët e anemisë sepse është aplikuar një qasje selektive e grumbullimit të efekteve të padëshirueshme.

*** Është zbatuar qasje selektive për mbledhjen e reagimeve anësore

Nga studimi i VOYAGER PAD

Shfaqja tabelare e efekteve të padëshirueshme

Shpeshtësia e reagimeve anësore të raportuara me rivaroxaban tek pacientët e rritur dhe pediatrikë është treguar në tabelën 3 sipas klasës së sistemit të organeve (MedDRA), si dhe sipas frekuencës.

Frekuencat janë definuar në këtë mënyrë:

- shumë shpesh ($\geq 1/10$),
- shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- periodikisht ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$),
- rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$),
- shumë rrallë ($< 1/10,000$),
- e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave të disponueshme)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tabela 3: Të gjitha reagimet anësore që janë raportuar tek pacientët e rritur në studimet klinike të fazës III ose gjatë përdorimit pas marketingut* dhe në dy studime të fazës II dhe dy studime të fazës III tek pacientët pediatrikë

Shpesh	Periodikisht	Rrallë	Shumë rrallë	Nuk dihet
Çrregullimet e gjakut dhe të sistemit limfatik				
Anemia (duke përfshirë parametrat e përshtatshme laboratorike)	Trombocitoza (duke përfshirë numrin e rritur të trombociteve) ^A , trombocitopenia			
Çrregullimet e sistemit imun				
	Reagim alergjik, dermatiti alergjik, angioedema dhe edema alergjike		Reagimet anafilaktik e, duke përfshirë shokun anafilaktik	
Çrregullimet e sistemit nervor				
Marramendja, kokëdhimbja	Gjakderdhja cerebrale intrakraniale, sinkopa			
Çrregullimet e syrit				
Gjakderdhje në sy (duke përfshirë gjakderdhjen e konjuktivës)				
Çrregullimet kardiologjike				
	Takikardia			
Çrregullimet vaskulare				
Hipotensioni, hematoma				
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale				
Epistaksa, hemoptiza			Pneumonia eozinofile	
Çrregullimet gastrointestinale				

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjakderdhje në traktin gastrointestinal (duke përfshirë gjakderdhjen rektale), dhimbjet gastrointestinale dhe abdominale, dispepsia, mundim, opstipacion ^A , dijarea, vjellje ^A	Gojë e thatë			
Çrregullimet hepatobiliare				
Rritja e transaminazave	Dëmtim i funksionit të mëlçisë, koncentrim i rritur i bilirubinës, vlera e rritur e fosfatazës alkale në gjak ^A , vlera e rritur GGT ^A	Verdhëza, koncentrimi i rritur i bilirubinës së konjuguar (me ose pa rritje të njëkohshme të vlerës së ALT-së), kolestaza, hepatiti (duke përfshirë dëmtimin hepatocelular)		
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror				
Pruriti (duke përfshirë rastet e kohëpaskohshme të pruritit të gjeneralizuar), puçrra, ekhimoza, gjakderdhje kutane dhe supkutane	Urtikaria		<i>Sindroma Stevens-Johnson/ nekroliza toksike epidermale, sindromi DRESS</i>	
Çrregullimet e sistemit muskulo-skeletor dhe indit lidhor				
Dhimbje në ekstremitete ^A	Hemartroza	Gjakderdhje nga muskujt		Sindroma Kompartiment pas gjakderdhjes
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar				

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjakderdhje në traktin urogjenital (duke përfshirë hematurinë dhe menorragjinë ^B), dëmtimi i funksionit të veshkave (duke përfshirë koncentrimin e rritur të kreatininës dhe ureas në gjak)				Insuficiencia e veshkave/insuficiencia akute e veshkave pas gjakderdhjes që është e mjaftueshme të shkaktojë hipoperfuzion, nefropatia e lidhur me antikoagulantët
Çrregullimet e përgjithshme dhe reagimet në vendin e aplikimit				
Temperatura e rritur e trupit ^A , edema periferike, fuqia e përgjithshme e zvogëluar dhe energjia (duke përfshirë lodhjen dhe asteninë)	Gjendje e përgjithshme e keqe (duke përfshirë dobësinë)	Edema e lokalizuar ^A		
Studimet				
	Vlera e rritur e LDH ^A , vlera e rritur e lipazës ^A , vlera e rritur e amilazës ^A			
Lëndimet, helmimet dhe komplikimet procedurale				
Gjakderdhja postintervenuese (duke përfshirë aneminë postoperative dhe gjakderdhjen nga plaga), kontuzion, sekrecion nga plaga ^A		Pseudoaneurizma vaskulare ^C		

A: është vënë re në preventivën e tromboembolisë venoze (VTE) te pacientët e rritur të cilët iu nënshtrohen intervenimit elektiv kirurgjik të zëvendësimit të ijës ose gjurit

B: është vënë re në terapinë me TDV, PE dhe në preventivën e recidivave si një dukuri e shpeshtë te femrat < 55 vjet.

C: është vënë re si efekt i padëshirueshëm periodik te preventiva e ndodhive aterotrombotike pas sindromës akute koronare (AKS) (pas intervenimit perkutan koronar)

* Është aplikuar qasja e caktuar paraprakisht selektive e grumbullimit të efekteve anësore në studimet

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

e përzgjedhura të fazës III. Incidenca e reagimeve anësore nuk është rritur dhe nuk është identifikuar asnjë reagim negativ i ri ndaj këtij bari pas analizës së këtyre studimeve.

Përshkrimi i reagimeve anësore të përzgjedhura

Përshkak të mekanizmit të veprimit farmakologjik, aplikimi i rivaroxabanit mund të ndërlidhet me rrezik të shtuar nga gjakderdhja e fshehur ose e dukshme nga çdo ind ose organ që mund të shkaktojë anemi posthemorragjike. Shenjat dhe simptomat si dhe pesha (duke përfshirë vdekjen) do të dallojë sipas lokalizimit dhe shkallës ose vëllimit të gjakderdhjes dhe/ose anemisë (shihni seksionin 4.9 “Procedura e trajtimit në rast të gjakderdhjes”). Në studimet klinike gjakderdhja e mukozës (d.m.th. epistaksa, gjakderdhja gingivale, gastrointestinale, genitourinare, duke përfshirë gjakderdhjen e pazakonshme vaginale ose menstruale) dhe anemia më shpesh janë paraqitur gjatë terapisë afatgjate me rivaroxaban në krahasim me terapinë me AVK. Kështu, përveç përcjelljes adekuate klinike, testimi laboratorik i hemoglobinës/hematokriti mund të jetë i rëndësishëm për zbulimin e gjakderdhjes së fshehtë dhe për përcaktimin e rëndësisë klinike të gjakderdhjes së dukshme, nëse vlerësohet se është adekuate. Rreziku nga gjakderdhja mund të jetë i rritur te disa grupe të pacientëve, p.sh. pacientët me hipertension të rëndë të pakontrolluar arterial dhe/ose në rast të terapisë së njëkohshme me bar i cili ndikon në hemostazë (shihni seksionin 4.4 “Rrezik nga gjakderdhja”). Gjakderdhja menstruale mund të jetë e shtuar dhe/ose e zgjatur.

Komplikimet për shkak të gjakderdhjes mund të manifestohen si dobësi, zbehje, marramendje, kokëdhimbje ose enjtje e pashpjegueshme, dispne dhe shok i paspjegueshëm. Në disa raste si pasojë e anemisë, janë vënë re simptoma të ishemië siç janë dhimbjet në gjoks ose angina pectoris. Te aplikimi i rivaroxabanit janë raportuar komplikime të njohura pas gjakderdhjes serioze, siç është sindroma e ndarjes dhe insuficienca e veshkave për shkak të hipoperfuzionit ose nefropatia e lidhur me antikoagulantët. Prandaj, duhet patur parasysh mundësinë e paraqitjes së gjakderdhjes për shkak të evaluimit të gjendjes së çdo pacienti në terapi me antikoagulantë.

Popullata pediatrike

Trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE

Vlerësimi i sigurisë tek fëmijët dhe adoleshentët bazohet në të dhënat e sigurisë nga dy studime të kontrolluara aktive të hapura të fazës II dhe fazës III tek pacientët pediatrikë nga mosha e lindjes e deri në moshën më të re se 18 vjeç. Gjetjet e sigurisë kanë qenë përgjithësisht të ngjashme midis rivaroxabanit dhe krahasuesit në grupmoshat e ndryshme pediatrike. Në përgjithësi, profili i sigurisë tek 412 fëmijë dhe adoleshentë të trajtuar me rivaroxaban ka qenë i ngjashëm me atë që është vërejtur tek popullata e rritur dhe konsistent në të gjitha nëngrupet e moshës, ndonëse vlerësimi është i limituar për shkak të numrit të vogël të pacientëve.

Tek pacientët pediatrikë, dhimbjet e kokës (shumë të zakonshme, 16,7%), ethet (shumë të zakonshme, 11,7%), epistaksia (shumë e zakonshme, 11,2%), të vjellat (shumë të zakonshme, 10,7%), takikardi (i zakonshëm, 1,5%), rritja e vlerave të bilirubinës (e zakonshme, 1,5%) dhe bilirubina e konjuguar e rritur (e pazakonshme, 0,7%) janë raportuar më shpesh në krahasim me të rriturit. Sipas popullsisë së rritur, menorrhagia është vërejtur tek 6,6% e adoleshenteve femra pas menarkës (e zakonshme).

Trombocitopenia, siç është vërejtur në përvojën pas marketingut tek popullata e rritur, ka qenë e zakonshme (4,6%) në studimet klinike pediatrike. Reagimet anësore ndaj barit tek pacientët pediatrikë kanë qenë kryesisht të lehta deri në mesatare për nga ashpërsia.

Raportimi i reagimeve anësore

Raportimi i dyshimeve për reagime anësore pas marrjes së lejes së barit është e rëndësishme. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e marrëdhënies së dobisë dhe rrezikut nga bari. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim në efekte anësore nga ky bar nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Tek të rriturit, janë raportuar raste të rralla të mbidozimit deri në 1960 mg. Në rast të mbidozimit,

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

pacienti duhet të vëzhgohet me kujdes për të parë nëse ka komplikime të gjakderdhjes ose reaksione anësore (shihni seksionin “Menaxhimi i gjakderdhjes”). Ekzistojnë të dhëna të kufizuara për fëmijët. Për shkak të absorbimit të kufizuar, pritet një efekt tavan pa rritje të mëtejshme të ekspozimit mesatar të plazmës në doza supratherapeutike prej 50 mg rivaroxaban ose më shumë tek të rriturit, por nuk ka të dhëna për dozat mbiterapeutike tek fëmijët.

Një agjent specifik rikthyes (andeksanet alfa) që e antagonizon efektin farmakodinamik të rivaroxabanit është në dispozicion për të rriturit, por nuk është përcaktuar te fëmijët (referojuni Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit të andexanet alfa).

Mund të merret në konsideratë përdorimi i qymydrurit të aktivizuar për ta reduktuar absorbimin në rast të mbidozimit me rivaroxaban.

Menaxhimi i gjakderdhjes

Nëse shfaqet ndonjë ndërlikim me gjakderdhje tek ndonjë pacient që merr rivaroxaban, dhënia e dozës së ardhshme të rivaroxabanit duhet të shtyhet ose trajtimi duhet të ndërpritet sipas nevojës.

Rivaroxabani ka gjysmëjetë prej afërsisht 5 deri në 13 orë tek të rriturit. Gjysmëjeta e vlerësuar tek fëmijët duke i përdorur metodat e modelimit farmakokinetik të popullatës (popPK) është më e shkurtër (shihni seksionin 5.2). Menaxhimi duhet të individualizohet sipas ashpërsisë dhe vendndodhjes së hemorragjisë. Sipas nevojës, mund të përdoret trajtimi simptomatik i përshtatshëm, si komprimimi mekanik (p.sh. për epistaksi të rëndë), hemostaza kirurgjikale me procedura të kontrollit të gjakderdhjes, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut (qelizat e kuqe të paketuara ose plazma e freskët e ngrirë, varësisht nga anemia ose koagulopatia e shoqëruar ose trombocitet.

Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me anë të masave të lartpërmendur duhet të merret në konsideratë ose administrimi i ndonjë agjenti specifik për kthimin e frenuesit të faktorit Xa (andeksanet alfa), i cili e antagonizon efektin farmakodinamik të rivaroxabanit, ose i ndonjë agjenti prokoagulant specifik, siç është koncentrat i kompleksit të protrombinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rekombinant VIIa (r-FVIIa). Megjithatë, aktualisht ekziston një përvojë shumë e kufizuar klinike me përdorimin e këtyre produkteve mjekësore tek të rriturit dhe tek fëmijët që marrin rivaroxaban. Ky rekomandim është bazuar edhe në të dhëna të kufizuara jo-klinike. Ridozimi i faktorit rekombinant VIIa duhet të merret parasysh dhe të titrohet varësisht nga shkalla e përmirësimit të gjakderdhjes. Varësisht nga disponueshmëria e tij në vend, duhet të merret parasysh konsultimi me një ekspert të koagulimit në rast të gjakderdhjeve të mëdha (shihni seksionin 5.1).

Sulfati i protaminës dhe vitamina K nuk pritet të ndikojnë në aktivitetin antikoagulant të rivaroxabanit. Ka përvojë të kufizuar me acidin traneksamik dhe asnjë përvojë me acidin aminokaproik dhe aprotininën tek të rriturit që marrin rivaroxaban. Nuk ka përvojë në përdorimin e këtyre agjentëve tek fëmijët që marrin rivaroxaban. Nuk ka arsye shkencore për dobinë e as përvojë me përdorimin e desmopresinës hemostatike sistematike tek individët që marrin rivaroxaban. Për shkak të lidhjes së lartë të proteinave plazmatike, rivaroxabani nuk pritet të jetë i dializueshëm.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat antitrombotike, inhibitorët direkt të faktorit Xa, ATC kodi: B01AF01.

Mekanizmi i veprimit

Rivaroxabani është inhibitor direkt dukshëm selektiv i faktorit Xa me biodisponueshmëri pas aplikimit oral.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Inhibimi i faktorit Xa ndërpreen rrugën intrinzike (të brendshme) dhe ekstrinzike (të jashtme) të aktivacionit të koagulimit kaskadë të gjakut, duke inhibuar edhe krijimin e trombinës dhe formimin e trombit. Rivaroxabani nuk inhibon trombin (faktori i aktivizuar II) dhe nuk janë treguar efektet ndaj trombociteve.

Efektet farmakodinamike

Te njerëzit është vënë re inhibimi i varur nga doza e aktivitetit të faktorit Xa. Rivaroxabani i varur nga doza ndikon në kohën e protrombinës (PT), që dukshëm ndërlidhet me koncentrimet në plazmë (r është 0,98) nëse për testin përdoret Neoplastina. Reagensët tjerë mund të japin rezultate të tjera. PT duhet të lexohet në sekonda, pasi që INR (engl. International Normalized Ratio) është kalibruar dhe validuar vetëm për kumarine dhe nuk mund të shfrytëzohet për antikoagulantë të tjerë.

Te pacientët të cilët marrin rivaroxaban për terapinë e TDV dhe PE dhe preventivën e TDV dhe PE rekurrente, 5/95 percentilë të vlerës PT (Neoplastina) 2-4 orë pas marrjes së tabletës (d.m.th. në kohën e arritjes së efektit maksimal) për dozë prej 15 mg rivaroxaban dy herë në ditë përfshin distancën prej 17 deri 32 s, kurse për dozën prej 20 mg rivaroxaban një herë në ditë prej 15 deri 30 s.

Tek koncentrimet më të vogla (në periudhë prej 8-16 orë pas marrjes së tabletës) 5/95 percentilë për dozë prej 15 mg dy herë në ditë përfshinë distancën prej 14 deri 24 s, kurse për dozë prej 20 mg një herë në ditë (18-30 orë pas marrjes së tabletës) prej 13 deri në 20 s.

Te pacientët me fibrilacion atrial jovalvular të cilët marrin rivaroxaban për preventivën e sulmit në tru dhe embolisë sistemike, 5/95 percentilë për PT (Neoplastina) 1-4 ore pas marrjes së tabletës (d.m.th. në kohën e arritjes së efektit maksimal) te pacientët e trajtuar me dozë prej 20 mg një herë në ditë është sillur prej 14 deri në 40 s, kurse te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave në terapi me 15 mg një herë në ditë prej 10 deri në 50 s. Te koncentrimet më të vogla (në periudhë prej 16 deri në 36 orë pas marrjes së tabletës) 5/95 percentilë te pacientët me terapi me 20 mg një herë në ditë është sillur prej 12 deri në 26 s, kurse te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave në terapi me 15 mg një herë në ditë prej 12 deri në 26 s.

Në studimin klinik farmakologjik të kthimit të farmakodinamikës së rivaroxabanit te të testuarit e rritur dhe të shëndetshëm (n=22), janë vlerësuar efektet e dozave individuale (50 IJ/kg) të dy llojeve të ndryshme PCC, PCC që përmbanë 3 faktorë (faktori II, IX dhe X) dhe PCC i cili përmban 4 faktorë (faktori II, VII, IX dhe X). PCC me 3 faktorë ka zvogëluar vlerën mesatare të PT-së me Neoplastinën për afërsisht 1,0 sekonda brenda 30 minutave, në krahasim me zvogëlimin prej afërsisht 3,5 sekonda që është vënë re te PCC me 4 faktorë. Përkundër kësaj, PCC me 3 faktorë ka pasur efekt të përgjithshëm më të madh dhe më të shpejtë në anulimin e ndryshimeve në krijimin e trombinës endogjene, në krahasim me PCC me 4 faktorë (shihni seksionin 4.9).

Koha e aktivizuar parciale e tromboplastinës (aPTT) dhe HepTesti, gjithashtu janë të zgjatura varësisht nga doza; por, nuk rekomandohet që ata të përdoren për vlerësimin e efekteve farmakodinamike të rivaroxabanit. Nuk ka nevojë të zbatohet kontrolla klinike rutinore e parametrave të koagulimit gjatë trajtimit me rivaroxaban. Por, nëse është e indikuar klinikisht, rivaroxabani mund të përcaktohet me testime të antifaktorit Xa të kalibruar kuantitativ (shihni seksionin 5.2).

Popullata pediatrike

PT (reagenti i neoplastinës), aPTT dhe analiza anti-Xa (me një test sasiore të kalibruar) e shfaqin një lidhje të ngushtë me përqendrimit plazmatike te fëmijët. Lidhja midis përqendrimeve të anti-Xa në plazmë është lineare me një pjerrësi afër 1. Mund të paraqiten mospërputhje individuale me vlera më të larta ose më të ulëta të anti-Xa krahasuar me përqendrimit korresponduese të plazmës. Nuk ka nevojë për monitorim rutinor të parametrave të koagulimit gjatë trajtimit klinik me rivaroxaban. Megjithatë, nëse indikohet klinikisht, përqendrimit e rivaroxabanit mund të maten me teste sasiore të kalibruara anti-Faktor Xa në mcg/L (shihni tabelën 13 në seksionin 5.2 për shkallën e përqendrimeve plazmatike të vrojtura të rivaroxabanit tek fëmijët). Kufiri i poshtëm i matjeve sasiore duhet të merret parasysh kur testi anti-Xa përdoret për t'i përcaktuar përqendrimit plazmatike të rivaroxabanit tek fëmijët. Nuk është përcaktuar ndonjë prag për efikasitetin ose ngjarjet e sigurisë.

Efikasiteti klinik dhe siguria

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Preventiva e sulmit në tru dhe embolitë sistemike te pacientët me fibrilacion joalvular atrial

Studimi klinik i rivaroxabanit është dizajnuar ashtu që të tregohet efikasiteti i këtij bari në preventivën e sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët me fibrilacion atrial joalvular. Në studimin pivotal dyfish të verbër ROCKET AF kanë qenë të përfshirë 14,264 pacientë të cilët kanë marrë ose rivaroxaban në dozë prej 20 mg një herë në ditë (15 mg një herë në ditë te pacientët te të cilët klirensi i kreatininës ka qenë 30-49 mL/min) ose varfarinë të titruar deri në vlerën e synuar të INR-së prej 2,5 (vlerat terapeutike 2,0 deri në 3,0). Mediana, kohëzgjatja e terapisë ka qenë 19 muaj, kurse kohëzgjatja e përgjithshme e terapisë ka qenë deri në 41 muaj. Gjithsej 34,9% e pacientëve kanë marrë acid acetilsalicilik, kurse 11,4% ndonjë nga antiaritmikët e klasit III duke përfshirë amiodaronin.

Rivaroxabani është treguar joinferior në krahasim me varfarinën në rezultatin e përgjithshëm primar të efikasitetit të sulmi në tru dhe embolia sistemike e cila nuk është e ndërlidhur me CNS-në. Te pacientët të cilët kanë qenë në terapi sipas protokollit, sulmi në tru ose embolia sistemike janë paraqitur te 188 pacientë me rivaroxaban (1,71% për vit) dhe 241 në varfarinë (2,16% për vit) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; P< 0,001 për joinferioritet). Në mesin e të gjithë pacientëve të randomizuar të cilët janë analizuar në përputhje me ITT, ndodhitë primare kanë ndodhur te 269 pacientë në terapi me rivaroxaban (2,12% për vit) dhe te 306 pacientë në terapi me varfarinë (2,42% për vit) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; P< 0,001 për joinferioritet; P=0,117 për superioritet). Rezultatet për ndodhitë sekondare të testuara sipas rangut hierarkik në analizën ITT janë treguar në tabelën 4.

Në mesin e pacientëve në grupin e varfarinës, vlerat e INR-së kanë qenë brenda parametrit terapeutik (2,0 deri në 3,0) mesatarisht 55% e kohës (mediana, 58%; distanca interkuartile, 43 deri në 71). Efekti i rivaroxabanit nuk është dalluar në krahasim me nivelin e qendrës TTR (Time in Target INR Range prej 2,0-3,0) në quartile të madhësisë së njëjtë (P=0,74 për ndërveprim). Brenda kuartilin më të lartë nga qendra, hazard ratio (HR) me rivaroxaban ndaj varfarinës ka qenë 0,74 (95% CI, 0,49-1,12).

Normat e frekuencës për rezultatin kryesor të sigurisë (gjakderdhjet e mëdha ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk kanë qenë të mëdha) kanë qenë të ngjashme për të dyja grupet terapeutike (shihni tabelën 5).

Tabela 4: Rezultatet e efikasitetit nga Faza III e studimit ROCKET AF

Popullata në studim	ITT analizat e efikasitetit te pacientët me fibrilacion atrial joalvular		
Doza terapeutike	Rivaroxaban 20 mg një herë në ditë (15 mg një herë në ditë te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave) Norma e ndodhive (100 vite të pacientit)	Varfarina e titruar deri në INR e synuar 2,5 (distanca terapeutike 2,0 deri në 3,0) Norma e ndodhive (100 vite të pacientit)	HR (95% CI) vlera p, testi i superioritetit
Sulmi në tru i embolisë sistemike të jo-CNS-së	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Sulmi në tru i embolisë sistemike të jo-CNS-së dhe vdekja vaskulare	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Sulmi në tru i embolisë sistemike të jo-CNS-së dhe vdekja vaskulare dhe infarkti i miokardit	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Sulmi në tru	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Embolia sistemike e jo-CNS-së	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Infarkti i miokardit	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabela 5: Rezultatet nga Faza e studimit III ROCKET AF

Popullata në studim	Pacientët me fibrilacion jovalvular atrial ^a		
Doza terapeutike	Rivaroxaban një herë në ditë 20 mg (15 mg një herë në ditë te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave) Norma e ndodhive (100 vite të pacientit)	Varfarina e titruar deri në INR e synuar 2,5 (distanca terapeutike 2,0 do 3,0) Norma e ndodhive (100 vite të pacientit)	HR (95%CI) vlera p
Gjakderdhjet e mëdha ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të mëdha	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Gjakderdhjet e mëdha	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Vdekja për shkak të gjakderdhjes*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Gjakderdhja kritike e organeve*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjakderdhja intrakraniale*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Zvogëlimi i koncentrimin të hemoglobinës*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfuzioni i 2 ose më shumë njësive të eritrociteve të paketuara ose plot me gjak*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë shumë të mëdha	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Mortaliteti për shkak të të gjithë shkaktarëve	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Popullata të cilat vlerësohet siguria, në terapi

* Nominale e rëndësishme

Përveç studimit të fazës III ROCKET AF, është zhvilluar edhe një studim kohorte prospektiv, me një grup të vetëm, pas autorizimit, jo-ndërhyrës, i hapur (XANTUS) me përcaktim qendror të rezultatit, duke përfshirë ngjarjet tromboembolike dhe gjakderdhjet e mëdha. 6704 pacientë me fibrilacion atrial jo valvular janë regjistruar për parandalimin e goditjes në tru dhe embolisë sistematike të sistemit nervor joqendror (CNS) në praktikën klinike. Rezultati mesatar i CHADS₂ ka qenë 1,9 dhe rezultati HAS-BLED ka qenë 2,0 në XANTUS në krahasim me studimin ROCKET AF, ku vlera mesatare për CHADS₂ skor ka qenë 3,5 përderisa vlera mesatare e HAS-BLED skorit ka qenë 2,8. Gjakderdhjet e mëdha janë paraqitur te 2,1 në 100 vite të pacientit. Gjakderdhja me rezultat të vdekjes është paraqitur te 0,2 në 100 vite të pacientit, kurse gjakderdhja intrakraniale te 0,4 në 100 vite të pacientit. Sulmi në tru ose embolia sistematike jashtë CNS janë shënuar te 0,8 në 100 vite të pacientit. Këto vërejtje në praktikën klinike janë në përputhje me profilin e caktuar të sigurisë për këtë indikacion.

Në një studim jo-ndërhyrës pas autorizimit, në më shumë se 162,000 pacientë nga katër vende, rivaroxabani është përshkruar për parandalimin e goditjes në tru dhe embolisë sistematike tek pacientët me fibrilacion atrial jo valvular. Shkalla e ngjarjeve për goditjen ishemike ka qenë 0,70 (95% CI 0,44-1,13) për 100 vite të pacientit. Gjakderdhja që ka rezultuar në hospitalizim për 100 vite të pacientit është paraqitur në shkallë të efekteve anësore prej 0,43 (95% CI 0,31-0,59) për gjakderdhjet intrakraniale, 1,04 (95% CI 0,65-1,66) për gjakderdhjet gastrointestinale, 0,41 (95% CI 0,31-0,53) për gjakderdhjet urogenitale dhe 0,40 (95% CI 0,25-0,65) për gjakderdhjet e tjera.

Pacientët të cilët iu kanë nënshtruar kardioverzionit

Studimi prospektiv, i randomizuar, i hapur, multicentrik, eksplorativ me evaluim përfundimtar të verbër (X-VERT) është zbatuar te 1504 pacientë (me ose pa terapi paraprake me antikoagulantë) me fibrilacion atrial jovalvular, me të cilat është vendosur kardioverzioni, me qëllim të krahasimit të rivaroxabanit me dozë të përshtatur të AVK (randomizimi 2:1) në preventivën e ndodhive kardiovaskulare. Metodën e aplikuar kanë përfshirë TEE të udhëhequr (1-5 ditë para-trajtim) ose kardioverzion konvencional (më së paku tri javë para-terapi). Rezultati kryesor i efikasitetit (sulmi në tru, sulmi ishemik tranzitor, embolia sistematike jashtë CNS-së, infarkti i miokardit dhe vdekja kardiovaskulare) ka ndodhur te 5 (0,5%) pacientë në grupin me rivaroxaban (n=978) dhe 5 (1,0%) pacientë në grupin AVK (n=492; RR 0,50; 95% CI 0,15-1,73; popullata e modifikuar ITT). Rezultati kryesor i sigurisë (gjakderdhja serioze) është paraqitur me radhë te 6 (0,6%), dhe 4 (0,8%) pacientë të

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

trajtuar me rivaroxaban (n=988), respektivisht në grupin AVK (n=499) (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; popullata e sigurisë). Ky studim eksplorativ ka treguar efikasitet të krahasueshëm dhe siguri në mes të rivaroxabanit dhe grupeve terapeutike të AVK në rrethanat e kardioverzisionit.

Pacientët me fibrilacion atrial joalvular të cilët iu nënshtrohen PCI-së me implantimin e stentës
Studimi i randomizuar i hapur multicentrik (PIONEER AF-PCI) është zbatuar te 2,124 pacientë me fibrilacion atrial joalvular, që iu janë nënshtrohur PCI-së me implantim të stentës të ateroskleroza primare, me qëllim të krahasimit të sigurisë së dy regjimeve terapeutike me rivaroxaban dhe një regjim terapeutik me AVK. Pacientët rastësisht janë radhitur në raport 1:1:1 për tërë terapinë 12-mujore. Pacientët me sulm në tru ose TIA në anamnezë kanë qenë të përjashtuar nga studimi. Grupi 1 ka marrë 15 mg rivaroxaban një herë në ditë (respektivisht 10 mg një herë në ditë të pacientët me klirens të kreatininës prej 30-49 mL/min) në kombinim me inhibitorin P2Y12. Grupi 2 ka marrë 2,5 mg rivaroxaban dy herë në ditë me terapi antitrombocite (engl. dual antiplatelet therapy, DAPT) (p.sh. klopidoqrel 75 mg [ose inhibitor tjetër P2Y12 inhibitor] me doze të vogël të acidit acetilsalicilik [ASK]) gjatë një, 6 ose 12 muaj, pas së cilës rivaroxabani është aplikuar në dozë prej 15 mg (respektivisht 10 mg të testuarit me klirens të kreatininës prej 30-49 mL/min) një herë në ditë me dozë të vogël të ASK-së. Grupi 3 ka marrë dozën e përshtatur të AVK-së me DAPT gjatë një, 6 ose 12 muaj, pas së cilës pacientët kanë kaluar në terapi me AVK në dozë të përshtatur me dozë të vogël të ASK-së. Parametri primar i përcjelljes së sigurisë, gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme, janë paraqitur te 109 (15,7%), 117 (16,6%), respektivisht te 167 (24,0%) të testuar në grupin 1, 2 dhe 3 (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p< 0,001 dhe HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001 me radhë). Parametri sekondar i përcjelljes (përmbledhja e ndodhive kardiovaskulare KV vdekja, IM ose sulmi në tru) është paraqitur te 41 (5,9%) të testuar nga grupi i 1, 36 (5,1%) të testuarve nga 2 dhe 36 (5,2%) të testuar nga grupi 3. Të dy regjimet terapeutike me rivaroxaban kanë treguar zvogëlim të dukshëm të gjakderdhjeve klinikisht të rëndësishme në krahasim me regjimin terapeutik AVK, të pacientët me fibrilacion joalvular atrial, të cilët iu kanë nënshtrohur PCI-së me implantimin e stentës. Qëllimi kryesor i studimit PIONEER AF-PCI ka qenë vlerësimi i sigurisë. Të dhënat rreth efikasitetit (duke përfshirë ndodhitë tromboembolike) në këtë popullatë janë të kufizuara.

Terapia me TDV, PE dhe preventiva e TDV dhe PE të përsëritur

Studimi klinik i rivaroxabanit është dizajnuar ashtu që të tregojë efikasitetin e këtij bari në trajtimin inicial, vazhdimin e terapisë së TDV dhe PE akute dhe në preventivën e gjendjeve të përsëritura. Në studim janë përfshirë mbi 12,800 pacientë në katër studime klinike të randomizuara të kontrolluara të fazës III (Einstein TDV, Einstein PE, Einstein Extension dhe Einstein Choice) kurse gjithashtu është zbatuar edhe analiza e përgjithshme e definuar paraprakisht Einstein TDV dhe studimi Einstein PE. Kohëzgjatja e përgjithshme e përmbledhur e terapisë në të gjitha studimet ka qenë deri në muajin 21.

Në studimin Einstein TDV janë përfshirë 3,449 pacientë me TDV akute të cilët është testuar terapia me TDV dhe preventiva e TDV dhe PE e përsëritur (pacientët me PE simptomatike kanë qenë të përjashtuar nga ky studim). Kohëzgjatja e terapisë ka qenë 3, 6 ose 12 muaj varësisht nga vlerësimi klinik i të testuarve. Gjatë 3 javëve të para të terapisë së TDV akute, është aplikuar rivaroxabani në dozë prej 15 mg dy herë në ditë, pastaj doza prej 20 mg rivaroxaban një herë në ditë.

Në studimin Einstein PE janë përfshirë 4,832 pacientë me PE akute të cilët është testuar terapia PE dhe preventiva e TDV dhe PE të përsëritur. Kohëzgjatja e terapisë ka qenë 3, 6 ose 12 muaj varësisht nga vlerësimi klinik i të testuarve. Për terapinë initiale të PE akute është aplikuar rivaroxaban në dozë prej 15 mg dy herë në ditë gjatë tri javëve, pastaj doza prej 20 mg rivaroxaban një herë në ditë.

Në të dyja studimet, Einstein TDV dhe Einstein PE në grupin e kontrollit terapia është përbërë nga enoxaparina e aplikuar më së paku 5 ditë në kombinim me antagonistët e vitaminës K, derisa është arritur vlera PT/INR në rangun terapeutik ($\geq 2,0$). Terapia ka vazhduar me antagonistë të vitaminës K me dozë të përshtatur për shkak të mirëmbajtjes së vlerave PT/INR brenda rangut terapeutik prej 2,0

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

deri në 3,0.

Në studimin Einstein Extension të 1,197 pacientë me TDV ose PE është testuar preventiva e TDV dhe PE të përsëritur. Kohëzgjatja e terapisë ka vazhduar 6 ose 12 muaj më tepër, varësisht nga vlerësimi klinik i ekzaminimit, kurse të pacientët të cilët kanë përfunduar 6 deri 12 muaj terapi për shkak të tromboembolisë venoze. Aplikimi i rivaroxabanit në dozë prej 20 mg një herë në ditë është krahasuar me placebo.

Në studimet Einstein TDV, PE dhe Extension janë përdorur rezultatet e efikasitetit të definuara paraprakisht dhe rezultatet sekondare të efikasitetit. Rezultati primar i efikasitetit ka qenë VTR simptomatike e përsëritur e definuar si përmbledhje e TDV PE e përsëritur me rezultat të vdekshmërisë dhe I PE pa rezultat të vdekshmërisë. Rezultati sekondar i efikasitetit ka qenë i definuar si përmbledhje TDV, PE të përsëritur, pa rezultat të vdekshmërisë dhe vdekshmërisë për shkak të të gjithë shkaktarëve.

Në studimin Einstein Choice, 3,396 pacientë me TDV dhe/ose PE të caktuar simptomatike, të cilët kanë përfunduar 6-12 muaj të terapisë me antikoagulantë, janë testuar në preventivë të PE me rezultat të vdekshmërisë së TDV ose PE simptomatike të përsëritur pa rezultat të vdekshmërisë. Pacientët me indikacion për vazhdimin e terapisë në doza terapeutike kanë qenë të përjashtuar nga studimi. Kohëzgjatja e preventivës ka zgjatur deri në 12 muaj, varësisht nga data individuale e randomizimit (mediana: 351 ditë). Është bërë krahasimi i terapisë me rivaroxaban në dozë prej 20 mg dhe rivaroxaban në dozë prej 10 mg të aplikuar një herë në ditë, me 100 mg acid acetilsalicilik të aplikuar një herë në ditë.

Rezultati primar i efikasitetit ka qenë VTE primare e përsëritur e definuar si përmbledhje e TDV ose PE të përsëritur me rezultat të vdekshmërisë ose PE pa rezultat të vdekshmërisë.

Në studimin Einstein TDV (shihni tabelën 6), është treguar se rivaroxabani nuk është inferior në krahasim me enoxaparinën/AVK për rezultatin primar të efikasitetit ($p < 0,0001$ (testi i joinferioritetit); HR: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (testi i superioritetit)). Dobia e përgjithshme paraprakisht e specifikuar klinike (rezultati primar i efikasitetit plus gjakderdhjet e rënda) është raportuar me HR 0,67 (95% CI= 0,47-0,95), p nominale, vlera $p=0,027$) në dobi të rivaroxabanit. Vlerat e INR-së kanë qenë në kuadër të rangut terapeutik me mesatare 60,3% të kohës për kohëzgjatjen mesatare të terapisë prej 189 ditëve dhe 55,4%, 60,1%, dhe 62,8% të kohës në grupet e kohëzgjatjes së synuar të terapisë prej 3, 6 respektivisht 12 muaj. Në grupin enoxaparin/grupin AVK nuk ka pasur marrëdhënie të qartë në mes të vlerave të qendrës mesatare të TTR-së (Time in Target INR Range 2,0-3,0) në tercile të madhësisë së ngjashme dhe me frekuencë të VTE të përsëritur ($P=0,932$ për ndërveprim). Brenda tercilit më të lartë ndaj qendrës, marrëdhënia e rrezikut me rivaroxaban ndaj varfarinës ka qenë 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Normat e frekuencës për rezultatin primar të sigurisë (gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet me rëndësi klinike të cilat nuk kanë qenë të mëdha), si dhe rezultati sekondar i sigurisë (gjakderdhjet e rënda) kanë qenë të ngjashme për të dyja grupet terapeutike.

Tabela 6: Rezultatet e studimit të efikasitetit dhe sigurisë nga studimi Einstein TDV i fazës III

Popullata në studim	3,449 pacientë me trombosë simptomatike akute të venave të thella	
Doza terapeutike dhe kohëzgjatja e aplikimit	Rivaroxaban^a 3, 6 ose 12 muaj N=1,731	Enoxaparin/AVK^b 3, 6 ose 12 muaj N=1,718

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

VTE* simptomatike e përsëritur	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE simptomatike e përsëritur	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TDV simptomatike e përsëritur	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE dhe TDV simptomatike	1 (0,1%)	0
PE me rezultat të vdekshmërisë/vdekje ku nuk mund të përjashtohet PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Gjakderdhjet e rënda	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban në dozë prej 15 mg dy herë në ditë gjatë 3 javëve pas së cilës vijon doza prej 20 mg një herë në ditë

b) Enoxaparina gjatë më së paku 5 ditëve, përputhet, pastaj vazhdohet terapia me AVK

* $p < 0,0001$ (joinferioriteti në krahasim me HR 2,0 të përcaktuar paraprakisht); HR: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (superioriteti).

Në studimin Einstein PE (shihni tabelën 7) rivaroxabani është treguar joinferior në krahasim me enoxaparinën/AVK për rezultatin primar të efikasitetit ($p=0,0026$ (testi për joinferioritet); HR 1,123 (0,749-1,684)). Dobia e përgjithshme klinike e definuar paraprakisht (rezultati primar i efikasitetit plus gjakderdhjet e mëdha) janë shënuar me HR 0,849 ((95%CI: 0,633-1,139), p nominale, vlera $p=0,275$). Vlerat e INR-së kanë qenë brenda rangut terapeutik mesatarisht 63% të kohës për kohëzgjatjen mesatare të terapisë prej 215 ditëve dhe 57%, 62% dhe 65% të kohës në grupet e kohëzgjatjes së caktuar të terapisë prej 3, 6 respektivisht 12 muaj. Në grupin enoxaparin/AVK nuk ka pasur marrëdhënie të qartë në mes të nivelit mesatar qendror të TTR-së (Time in Target INR Range 2,0-3,0) në tercile të madhësisë së njëjtë dhe incidencës së VTE të përsëritur ($p=0,082$ për ndërveprim). Brenda tercilit më të madh nga qendra, HR me rivaroxaban ndaj varfarinës ka qenë 0,642 (95% CI: 0,277-1,484).

Normat e incidencës për rezultatin primar të sigurisë (gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk kanë qenë të mëdha) kanë qenë pak më të vogla në grupin terapeutik me rivaroxaban (10,3% (249/2412)) se sa në grupin terapeutik me enoxaparin/AVK (11,4% (274/2405)). Incidenca e rezultatit sekondar të sigurisë (gjakderdhjet e rënda) ka qenë më e ulët në grupin me rivaroxaban (1,1% (26/2412)) se sa në grupin me enoxaparin/AVK (2,2% (52/2405)) me HR 0,493 (95%CI: 0,308-0,789).

Tabela 7: Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë nga studimi Einstein PE i fazës III

Popullata në studim	4,832 pacientë me PE akute simptomatike
---------------------	---

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Doza terapeutike dhe kohëzgjatja e aplikimit	Rivaroxaban^a 3, 6 ose 12 muaj N=2,419	Enoxaparin/AVK^b 3, 6 ose 12 muaj N=2,413
VTE* simptomatike e përsëritur	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE simptomatike e përsëritur	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TDV simptomatike e përsëritur	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE dhe TDV simptomatike	0	2 (<0,1%)
PE me rezultat vdekshmërie/vdekshmëri ku PE nuk mund të përjashtohet	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Gjakderdhjet e rënda	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabani në doze prej 15 mg dy herë në ditë gjatë 3 javëve, pastaj 20 mg një herë në ditë

b) Enoxaparina gjatë më së paku 5 ditëve përputhet dhe vazhdon terapia me AVK

* $p < 0,0026$ (joninferioritetit në krahasim me HR 2,0 të parafinuar); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Është zbatuar analiza e bashkuar paraprakisht e definuar e rezultatit Einstein TDV dhe studimi Einstein PE (shihni tabelën 8).

Tabela 8: Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë nga analiza e bashkuar e studimit Einstein TDV dhe Einstein PE të fazës III

Popullata në studim	8,281 pacientë me TDV ose PE akute simptomatike	
Doza terapeutike dhe kohëzgjatja e aplikimit	Rivaroxaban^a 3, 6 ose 12 muaj N=4,150	Enoxaparin/AVK^b 3, 6 ose 12 muaj N=4,131
VTE* simptomatike e përsëritur	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE simptomatike e përsëritur	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TDV simptomatike e përsëritur	32 (0,8%)	45 (1,1%)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PE dhe TDV simptomatike	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE me rezultat të vdekshmërisë/vdekshmëri ku PE nuk mund të përjashtohet	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Gjakderdhjet e rënda ose klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Gjakderdhjet e rënda	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban në dozë prej 15 mg dy herë në ditë gjatë 3 javëve, pastaj 20 mg një herë në ditë.

b) Enoxaparin gjatë më së paku 5 ditëve përputhet dhe vazhdohet terapia me AVK.

* $p < 0,0001$ ((joinferioriteti në krahasim me HR e predefinuar HR të 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Dobia e përgjithshme e predefinuar klinike (rezultati primar i efikasitetit plus gjakderdhjet e rënda) analizat e përmbledhura kanë shënuar HR prej 0,771 ((95% CI: 0,614-0,967), p nominale, vlera $p=0,0244$).

Në studimin Einstein Extension (shihni tabelën 9), rivaroxaban është treguar superior në krahasim me placebo për rezultatet primare dhe sekondare të efikasitetit. Për rezultatin primar të sigurisë (gjakderdhjet e rënda) ka ekzistuar një normë josisignifikante më e madhe në numër për pacientët në preventivë me rivaroxaban në dozë prej 20 mg një herë në ditë, në krahasim me placebo. Rezultati sekondar i sigurisë (gjakderdhjet sekondare të sigurisë (gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda) kanë treguar normë më të madhe të frekuencës për pacientë të cilët janë në terapi me rivaroxaban në dozë prej 20 mg një herë në ditë në krahasim me placebo.

Tabela 9: Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë nga studimi Einstein Extension i fazës III

Popullata në studim	1,197 pacientë të cilët kanë vazhduar terapinë dhe preventivën e tromboembolisë venoze të përsëritur	
Doza terapeutike dhe kohëzgjatja e aplikimit	Rivaroxaban ^a 6 ose 12 muaj N=602	Placebo 6 ose 12 muaj N=594
VTE* simptomatike e përsëritur	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE simptomatike e përsëritur	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TDV simptomatike e përsëritur	5 (0,8%)	31 (5,2%)
PE me rezultat vdekjeprurës/vdekje ku PE nuk mund të përjashtohet	1 (0,2%)	1 (0,2%)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjakderdhjet e rënda	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg një herë në ditë

* $p < 0,0001$ (superioriteti), HR: 0,185 (0,087-0,393)

Në studimin Einstein Choice (shihni tabelën 10) terapitë me rivaroxaban në dozë prej 20 mg dhe rivaroxaban në dozë prej 10 mg kanë treguar superioritet në pikëpamje të rezultatit primar të efikasitetit në krahasim me acidin acetilsalicilik në dozë prej 100 mg. Rezultati kryesor i sigurisë (gjakderdhjet e rënda) te pacientët në terapi me rivaroxaban 20 mg dhe 10 mg një herë në ditë, ka qenë i ngjashëm me atë të pacientët të cilët kanë qenë në terapi me 100 mg të acidit acetilsalicilik.

Tabela 10: Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë nga studimi Einstein Choice i fazës III

Popullata në studim	3,396 pacientë të cilët kanë vazhduar terapinë dhe preventivën e tromboembolisë venoze të përsëritur		
Doza terapeutike	Rivaroxaban 20 mg një herë në ditë N=1,107	Rivaroxaban 10 mg një herë në ditë N=1,127	ASK 100 mg një herë në ditë N=1,131
Kohëzgjatja e terapisë mediane (rangu interkuartil)	349 [189-362] ditë	353 [190-362] ditë	350 [186-362] ditë
VTE simptomatike e përsëritur	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
PE simptomatike e përsëritur	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TDV simptomatike e përsëritur	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE me rezultat vdekjeprurës/vdekje ku PE nuk mund të përjashtohet	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
VTE simptomatike e përsëritur, infarkt i miokardit ose emboli sistematike e cila përfshin CNS	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Gjakderdhjet e rënda	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE simptomatike e përsëritur ose gjakderdhjet e rënda (përfitimi klinik neto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioritetit) Rivaroxaban në dozë prej 20 mg një herë në ditë në krahasim me ASK në doze prej 100 mg një herë në ditë; HR=0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (superioriteti Rivaroxaban në dozë prej 10 mg një herë në ditë në krahasim me ASK në dozë prej 100 mg një herë në ditë; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroxaban në doze prej 20 mg një herë në ditë në krahasim me ASK në dozë prej 100 mg një herë në ditë; HR=0,44 (0,27-0,71), $p=0,0009$ (nominale)

++ rivaroxaban në dozë prej 10 mg një herë në ditë një krahasim me ASK në dozë prej 100 mg një herë në ditë; HR=0,32 (0,18-0,55), $p=0,0001$ (nominale)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjithashtu me studimin e fazës III - programi EINSTEIN është zbatuar edhe në mënyrë prospektive, jointervenuese, testim i hapur i kohortit (XALIA), me vlerësim qendror të rezultateve që kanë përfshirë VTE të përsëritur, gjakderdhje të rënda dhe vdekje. Kanë qenë të përfshirë 5,142 pacientë me TDV akute për të testuar sigurinë e aplikimit afatgjatë të rivaroxabanit në krahasim me terapinë standarde të antikoagulimit në praktikë klinike. Për rivaroxabanin, norma e gjakderdhjeve të rënda ka qenë 0,7%, VTE përsëritëse 1,4%, kurse vdekshmëria për shkak të të gjithë shkaktarëve 0,5%. Ka pasur dallime në karakteristikat fillestare të pacientëve, duke përfshirë moshën, kancerin dhe çrregullimin e funksionit të veshkave. Është përdorur propensity score e përcaktuar paraprakisht, është stratifikuar analiza me qëllim të çiftëzimit të pacientëve sipas karakteristikave fillestare të ngjashme, por faktorët pengues residual (engl. residual confounding) mundën përkundër kësaj, të ndikojnë në rezultate. Vlerat e përshtatura hazard ratio për rivaroxaban dhe terapinë standarde, për gjakderdhjet e rënda kanë qenë 0,77 (95% CI 0,40-1,50), për ato të përsëritura VTE 0,91 (95% CI 0,54-1,54), kurse për vdekshmëri për shkak të të gjithë shkaktarëve 0,51 (95% CI 0,24-1,07). Këto rezultate në praktikën klinike janë në përputhje me profilin e caktuar të sigurisë për këtë indikacion.

Në një studim jo-ndërhyrës pas autorizimit, në më shumë se 40,000 pacientë pa histori kanceri nga katër shtete të ndryshme, rivaroxabani është përshkruar për trajtimin ose parandalimin e TDV (trombozës së thellë të venave) dhe PE (embolisë pulmonare). Normat e ngjarjeve për 100 vite të pacientit për ngjarjet simptomatike/klinikisht të dukshme/VTE/tromboembolike që çojnë në hospitalizim kanë variuar nga 0,64 (95% CI 0,40-0,97) në MB në 2,30 (95% CI 2,11-2,51) për Gjermaninë. Gjakderdhja që ka rezultuar në hospitalizim është paraqitur në shkallën e ngjarjeve për 100 vite të pacientëve prej 0,31 (95% CI 0,23-0,42) për gjakderdhje intrakraniale, 0,89 (95% CI 0,67-1,17) për gjakderdhje gastrointestinale, 0,44 (95% CI 0,26-0,74) për gjakderdhje urogjenitale dhe 0,41 (95% CI 0,31-0,54) për gjakderdhje të tjera.

Popullata pediatrike

Trajtimi i VTE (tromboembolisë venoze) dhe parandalimi i përsëritjes së VTE tek pacientët pediatrikë
Gjithsej 727 fëmijë me VTE akute (tromboemboli venoze) të konfirmuar, nga të cilët 528 kanë marrë rivaroxaban, janë studiuar në 6 studime pediatrike të hapura dhe shumëqendrore. Dozimi i përshtatur sipas peshës trupore të pacientëve nga lindja e deri në moshën nën 18 vjeç ka rezultuar në ekspozim ndaj rivaroxabanit të ngjashëm me atë që është vërejtur tek pacientët e rritur me TDV që janë trajtuar me rivaroxaban 20 mg një herë në ditë, siç është konfirmuar në studimin e fazës III (shihni seksionin 5.2).

Studimi i fazës III të EINSTEIN Junior ka qenë një studim klinik shumëqendror i randomizuar, i kontrolluar nga aktiviteti dhe i hapur tek 500 pacientë pediatrikë (të moshës nga lindja deri në < 18 vjeç) me VTE akute (tromboemboli venoze) të konfirmuar.

Kanë qenë 276 fëmijë të moshës 12 deri < 18 vjeç, 101 fëmijë të moshës 6 deri < 12 vjeç, 69 fëmijë të moshës 2 deri < 6 vjeç dhe 54 fëmijë të moshës < 2 vjeç.

Indeksi i VTE (tromboembolisë venoze) është klasifikuar ose si VTE e lidhur me kateterin venoz qendror (CVC-VTE; 90/335 pacientë në grupin e rivaroxabanit, 37/165 pacientë në grupin e barit krahasues), trombozë e venave cerebrale dhe sinusit (CVST; 74/335 pacientë në grupin e rivaroxabanit, 43/165 pacientë në grupin e barit krahasues) dhe të gjitha të tjerat, duke përfshirë TDV dhe PE (jo-CVC-VTE; 171/335 pacientë në grupin e rivaroxabanit, 85/165 pacientë në grupin krahasues). Prezantimi më i zakonshëm i trombozës së indeksit tek fëmijët e moshës 12 deri në < 18 vjeç ka qenë jo-CVC-VTE në 211 (76,4%); tek fëmijët e moshës 6 deri në < 12 vjeç dhe nga 2 deri në < 6 vjeç ka qenë CVST në 48 (47,5%) dhe 35 (50,7%), respektivisht; dhe te fëmijët e moshës < 2 vjeç ka qenë CVC-VTE në 37 (68,5%). Nuk ka pasur fëmijë < 6 muajsh me CVST në grupin rivaroxaban. 22 nga pacientët me CVST kanë pasur infeksion të SNQ (13 pacientë në grupin e rivaroxabanit dhe 9 pacientë në grupin krahasues).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

VTE (tromboembolia venoze) është nxitur nga faktorët e rrezikut të vazhdueshëm, kalimtar ose të dy faktorët e rrezikut të vazhdueshëm dhe kalimtar tek 438 (87,6%) fëmijë.

Pacientët kanë marrë trajtim fillestar me doza terapeutike të UFH, LMWH ose fondaparinuksit për të paktën 5 ditë dhe janë randomizuar 2:1 për të marrë ose doza të rivaroxabanit të përshtatura me peshën trupore ose të grupit të barit krahasues (heparinë, AVK) për një periudhë trajtimi të studimit kryesor prej 3 muajsh (1 muaj për fëmijët < 2 vjeç me CVC-VTE). Në fund të periudhës së trajtimit të studimit kryesor, testi i imazherisë diagnostike, i cili është marrë në fillim, është përsëritur, nëse ka qenë klinikisht e mundshme. Trajtimi i studimit ka mundur të ndërpritej në këtë kohë ose, në diskrecionin e hetuesit, të vazhdohej deri në 12 muaj (për fëmijët < 2 vjeç me CVC-VTE deri në 3 muaj) në total.

Rezultati parësor i efikasitetit ka qenë VTE (tromboembolisë venoze)simptomatike e përsëritur. Rezultati parësor i sigurisë ka qenë kombinimi i gjakderdhjes së madhe dhe gjakderdhjes jo të madhe, por dëmthënëse në aspektin klinik (CRNMB). Të gjitha rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë janë përcaktuar në mënyrë qendrore nga një komitet i pavarur që nuk ka pasur informata për caktimin e trajtimit. Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë janë paraqitur në tabelat 11 dhe 12 në tekstin e mëposhtëm.

VTE-të e përsëritura janë paraqitur te 4 nga 335 pacientët në grupin e rivaroxabanit dhe te 5 nga 165 pacientët në grupin e barit krahasues. Një përzjerje e gjakderdhjes së madhe dhe CRNMB është raportuar tek 10 nga 329 pacientë (3%) që janë trajtuar me rivaroxaban dhe në 3 nga 162 pacientë (1,9%) që janë trajtuar me barin krahasues. Dobia klinike neto (VTE simptomatike të përsëritura plus efekt negativ me gjakderdhje të mëdha) është raportuar në grupin e rivaroxabanit në 4 nga 335 pacientë dhe në grupin e barit krahasues në 7 nga 165 pacientë. Normalizimi i ngarkesës së trombit në imazhe të përsëritura ka ndodhur tek 128 nga 335 pacientë me trajtim me rivaroxaban dhe tek 43 nga 165 pacientë në grupin e barit krahasues. Këto gjetje kanë qenë përgjithësisht të ngjashme midis grupmohave. Në grupin e rivaroxabanit kanë qenë 119 (36,2%) fëmijë me gjakderdhje emergjente nga trajtimi, ndërsa në grupin krahasues 45 (27,8%) fëmijë.

Tabela 11: Rezultatet e efikasitetit në fund të periudhës kryesore të trajtimit

Ngjarja	Rivaroxabani N=335*	Bari krahasues N=165*
VTE e përsëritur (rezultati parësor i efikasitetit)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2%-6,6%)
Përzjerja: VTE + simptomatike të përsëritura përkeqësim asimptomatik në imazhe të përsëritura	5 (1,5%, 95% CI 0,6%-3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6%-7,6%)
Përzjerja: VTE + simptomatike të përsëritura përkeqësimi asimptomatik + pa ndryshime në përsëritje Imazhet	21 (6,3%, 95% CI 4,0%-9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3%-17,4%)
Normalizimi në imazhe të përsëritura	128 (38,2%, 95% CI 33,0%-43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8%-33,0%)
Përzjerja: VTE + simptomatike madhore e përsëritur gjakderdhje (dobia klinike neto)	4 (1,2%, 95% CI 0,4%-3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0%-8,4%)
Embolia pulmonare fatale ose jo fatale	1 (0,3%, 95% CI 0,0%-1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0%-3,1%)

* FAS = tërësia e plotë e analizave, të gjithë fëmijët që janë randomizuar

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tabela 12: Rezultatet e sigurisë në fund të periudhës të trajtimit kryesor

	Rivaroxabani N=329*	Bari krahasues N=162*
Përzierja: Gjakderdhja e madhe + CRNMB (rezultati kryesor i sigurisë)	10 (3,0%, 95% CI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5%-5,3%)
Gjakderdhja e madhe	0 (0,0%, 95% CI 0,0%-1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2%-4,3%)
Çdo gjakderdhje emergjente nga trajtimi	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= tërësia e analizave të sigurisë, të gjithë fëmijët që janë randomizuar dhe e kanë marrë të paktën 1 dozë të produktit mjekësor të studimit.

Efikasiteti dhe profili i sigurisë së rivaroxabanit ka qenë kryesisht i ngjashëm midis popullatës pediatrike me VTE dhe popullatës së rritur me TDV/PE, por përqindja e subjekteve me gjakderdhje ka qenë më e lartë tek popullata pediatrike me VTE krahasuar me popullatën e rritur me TDV/PE.

Pacientët me sindromën antifosfolipide me rrezikueshmëri të lartë trefish pozitive

Në një studim shumëqendror të sponzoruar, të randomizuar dhe të hapur, me vlerësim të paanshëm të përcaktimit përfundimtar, rivaroxaban ka qenë i krahasuar me varfarinë te pacientët me anamnezë të trombozës të cilëve iu është diagnostikuar sindroma antifosfolipide dhe kanë rrezik të lartë nga ndodhitë tromboembolike (pozitiv në 3 teste për sindromën antifosfolipide: antikoagulant lupus, antitruapat antikardiolipine dhe anti-beta 2-glikoproteina-I e antitruapave). Pas përfshirjes së 120 pacientëve, studimi është ndërprerë para kohe për shkak të numrit të madh të ndodhive në grupin i cili ka marrë rivaroxaban. Vlera mesatare e periudhës së përcjelljes ka qenë 569 ditë. Në grupin i cili ka marrë 20 mg rivaroxaban janë randomizuar 59 të testuar (15 mg te pacientët me klirens të kreatininës < 50 mL/min), kurse në grupin i cili ka marrë varfarinë 61 pacientë me (INR 2,0-3,0). Ndodhitë tromboembolike janë paraqitur te 12% e pacientëve në grupin i cili ka marrë rivaroxaban (4 sulme ishemike në tru dhe 3 infarkte të miokardit). Te pacientët e randomizuar në grupin i cili ka marrë varfarinë nuk ka pasur ndodhi të raportuara. Te 4 pacientë (7%) nga grupi i cili ka marrë rivaroxaban dhe 2 pacientë (3%) nga grupi i cili ka marrë varfarinë ka ardhur deri te gjakderdhjet e rënda.

Popullata pediatrike

Agjencia Evropiane e Barnave ka hequr dorë nga detyrimi për paraqitjen e rezultateve të studimeve me produktin mjekësor për referencë që përmban rivaroxaban në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në parandalimin e reaguesve tromboembolike (shihni seksionin 4.2 për informata për përdorimin pediatrik).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Absorbimi

Informatat e mëposhtme janë bazuar në të dhënat që janë marrë tek të rriturit.

Rivaroxabani absorbohet shpejtë me koncentrim maksimal (Cmax) që arrihet 2-4 orë pas marrjes së tabletës.

Absorbimi oral i rivaroxabanit është gati i plotë dhe biodisponueshmëria orale është e madhe (80-100%) për dozën prej 2,5 mg dhe 10 mg, pavarësisht nga kushtet-marrja në esëll/pas ushqimit.

Aplikimi i barit me ushqim nuk e pengon PIK-un ose Cmax-in e rivaroxabanit në dozë prej 2,5 dhe 10 mg.

Për shkak të vëllimit të resorbimit është përcaktuar biodisponueshmëria orale prej 66% për tabletë prej 20 mg në kushte të marrjes së tabletës në esëll. Kur tableta rivaroxaban 20 mg merret bashkë me ushqim, është vënë re rritja e vlerës mesatare për PIK prej 39% në krahasim me marrjen e tabletës në esëll, duke treguar për gati resorbimin e plotë dhe biodisponueshmëri të lartë orale. Rivaroxabani

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

15 mg dhe 20 mg duhet të merret me ushqim (shihni seksionin 4.2).

Farmakokinetika e rivaroxabanit është afërsisht lineare deri në rreth 15 mg një herë në ditë në kushte të marrjes në esëll. Tek marrja me ushqim e rivaroxabanit 10 mg, 15 mg dhe 20 mg tabletat kanë treguar proporcionalitet të dozës. Në dozat më të mëdha, resorbimi i rivaroxabanit është i kufizuar me shpejtësinë e tretjes së tabletës, biodisponueshmërinë e zvogëluar dhe zvogëlimin e shpejtësisë së absorbimit me rritjen e dozës.

Variabiliteti i farmakokinetikës së rivaroxabanit është mesatar me variabilitetin ndërindividual në mes të individëve (CV%) në rang prej 30% deri 40%.

Absorbimi i rivaroxabanit varet nga vendi i lirit të tij në traktin gastrointestinal. Zvogëlimi prej 29% dhe 56% në vlerën mesatare PIK, respektivisht vlerat C_{max} është vënë re në krahasim me tabletat dhe granulat rivaroxaban të cilat çlirohen në pjesën proksimale të zorrës së hollë. Ekspozimi edhe më tutje është i zvogëluar kur rivaroxaban çlirohet në pjesën distale të zorrës së hollë ose në pjesën fillestare të kolonit. Për këtë arsye, aplikimin e rivaroxabanit në mënyrë distale nga lukthi, duhet shmangur sepse kjo çon në zvogëlimin e absorbimit dhe ekspozimin ndaj rivaroxabanit.

Biodisponueshmëria (nëpërmjet vlerave të PIK-ut dhe C_{max}) është e krahasueshme me 20 mg rivaroxaban të aplikuar në mënyrë orale si tabletë e grimtuar e përzier me pure molle, ose ujë të shkrirë në ujë dhe të aplikuar me anë të sondës gastrike, pas së cilës është marrë ushqim i lëngshëm, në krahasim me aplikimin e tabletës së tërë. Duke u mbështetur në profilin e dozimit farmakokinetik proporcional të rivaroxabanit, rezultatet e biodisponueshmërisë nga ky studim mund të aplikohen edhe në doza më të vogla të rivaroxabanit.

Popullata pediatrike

Fëmijët kanë marrë tabletë rivaroxaban ose suspension oral gjatë ose afër pas ushqyerjes ose marrjes së ushqimit dhe me një porcion tipik të lëngut për ta siguruar dozimin e besueshëm tek fëmijët. Ashtu si tek të rriturit, rivaroxabani absorbohet lehtësisht pas administrimit oral si tabletë ose granula për formulimin e suspensionit oral te fëmijët. Nuk është vënë re asnjë ndryshim në normën e absorbimit dhe as në shkallën e absorbimit midis tabletës dhe granulave për formulimin e suspensionit oral. Nuk ka të dhëna për PK (farmakokinetikën) pas administrimit intravenoz tek fëmijët, kështu që nuk dihet disponueshmëria biologjike e rivaroxabanit tek fëmijët. Është konstatuar një rënie në disponueshmërinë biologjike relative për dozat në rritje (në mg/kg peshë trupore), duke sugjeruar kufizime të absorbimit për dozat më të larta, edhe kur ato merren së bashku me ushqimin.

Tabletat rivaroxaban 20 mg duhet të merren gjatë ushqyerjes ose me ushqim (shihni seksionin 4.2).

Distribrimi

Shkalla e lidhshmërisë e rivaroxabanit për proteinat e plazmës të të rriturit është e madhe dhe arrin afërsisht 92-95%, me ç'rast albumini i serumit është bartësi kryesor. Vëllimi i distribuimit është me madhësi mesatare, me VSS prej afërsisht 50 litra.

Popullata pediatrike

Nuk ka të dhëna për lidhjen e proteinave plazmatike të rivaroxabanit specifike për fëmijët. Nuk ka të dhëna për PK (farmakokinetikën) pas administrimit intravenoz të rivaroxabanit tek fëmijët. Vss e vlerësuar nëpërmjet modelimit të PK (farmakokinetikës) të popullatës tek fëmijët (rangu i moshës 0 deri në < 18 vjeç) pas administrimit oral të rivaroxabanit varet nga pesha trupore dhe mund të përshkruhet me një funksion allometrik, me një mesatare prej 113 L për një subjekt me peshë trupore prej 82,8 kg.

Biotransformimi dhe eliminimi

Tek të rriturit, doza e administruar e rivaroxabanit afërsisht 2/3 e dozës së marrë të rivaroxabanit iu nënshtrorhet zbërthimit metabolik, pastaj gjysma e metaboliteve të shkaktuara eliminohet me anë të veshkave, në formë të pandryshueshme aktive që mund të gjendet në urinë, kryesisht si pasojë e sekrecionit aktiv renal.

Rivaroxabani metabolizohet nëpërmjet CYP3A4, CYP2J2 dhe mekanizmave të pavarur CYP.

Zbërthimi oksidues i pjesës morfolinone të molekulës dhe hidroliza e lidhjeve amide paraqesin rrugët

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

kryesore të biotransformimit. Sipas rezultateve të studimeve in vitro, rivaroxabani është supstrat për proteina transportuese P-gp (P-glikoprotein) dhe Bcrp (engl. breast cancer resistance protein). Rivaroxabani i pandryshueshëm është bashkimi më i rëndësishëm në plazmë, pa metabolite të tjera kryesore ose aktive. Me klirensin sistematik (të përgjithshëm) prej afërsisht 10 L/h, rivaroxabani mund të klasifikohet në barna me klirens të vogël. Pas aplikimit intravenoz të dozës prej 1 mg, gjysmëkohja e eliminimit është 4,5 orë. Pas aplikimit oral eliminimi varet nga shpejtësia e absorbimit të barit. Eliminimi i rivaroxabanit nga plazma zhvillohet me gjysmëkohën terminale të eliminimit prej 5 deri në 9 orë të rinjtë dhe me gjysmëkohën terminale të eliminimit prej 11 deri në 13 orë të moshuarit.

Popullata pediatrike

Nuk ka të dhëna specifike për metabolizmin për fëmijët. Nuk ka të dhëna për PK (farmakokinetikën) pas administrimit intravenoz të rivaroxabanit tek fëmijët. CL (pastrimi) i vlerësuar nëpërmjet modelimit të PK (farmakokinetikës) të popullatës tek fëmijët (rangu i moshës 0 deri në < 18 vjeç) pas administrimit oral të rivaroxabanit varet nga pesha trupore dhe mund të përshkruhet me një funksion allometrik, me një mesatare prej 8 L/h për një subjekt me peshë trupore prej 82,8 kg. Vlerat mesatare gjeometrike për gjysmëjetën e largimit ($t_{1/2}$) të vlerësuar nëpërmjet modelimit të PK (farmakokinetikës) të popullsisë zvogëlohen me uljen e moshës dhe variojnë nga 4,2 orë tek adoleshentët në afërsisht 3 orë tek fëmijët e moshës 2-12 vjeç deri në 1,9 dhe 1,6 orë tek fëmijët e moshës 0,5-< 2 vjet dhe më pak se 0,5 vjet, përkatësisht.

Popullatat e posaçme

Gjinia

Tek të rriturit, nuk ka pasur dallime domethënëse në aspektin klinik në farmakokinetikë dhe farmakodinamikë midis pacientëve meshkuj dhe femra. Në një analizë eksploruese nuk janë zbuluar ndryshime relevante në ekspozimin ndaj rivaroxabanit midis fëmijëve meshkuj dhe femra.

Popullata e moshuar

Te pacientët e moshuar, koncentrimet në plazmë janë më të mëdha se sa te të rinjtë, me PIK mesatare të cilat janë të rritura afërsisht 1,5 herë, para së gjithash për shkak të zvogëlimit të (në dukje) të klirensit të përgjithshëm real. Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës.

Kategoritë e ndryshme sipas peshës trupore

Tek të rriturit, ekstremet e peshës trupore (< 50 kg ose > 120 kg) kanë pasur vetëm një ndikim të vogël në përqendrimet plazmatike të rivaroxabanit (më pak se 25%). Nuk ka nevojë për përshtatje të dozës. Tek fëmijët, rivaroxabani dozohet në bazë të peshës trupore. Në një analizë eksploruese nuk është zbuluar ndonjë ndikim domethënës i nënpeshës ose obezitetit në ekspozimin ndaj rivaroxabanit tek fëmijët.

Dallimet etnike

Tek të rriturit, nuk janë vënë re ndryshime ndëretnike domethënëse në aspektin klinik midis pacientëve Kaukazianë, Afrikano-Amerikanë, Hispanikë, Japonezë ose Kinezë në lidhje me farmakokinetikën dhe farmakodinamikën e rivaroxabanit. Në një analizë eksploruese nuk janë zbuluar dallime relevante ndëretnike në ekspozimin ndaj rivaroxabanit midis fëmijëve Japonezë, Kinezë ose Aziatikë jashtë Japonisë dhe Kinës në krahasim me popullsinë e përgjithshme pediatrike përkatëse.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Pacientët e rritur me cirozë dhe dëmtim të lehtë të funksionit të mëlçisë (të klasifikuar si Child Pugh A) shprehin dallime të vogla në farmakokinetikën e rivaroxabanit (mesatarisht, rritja e vlerave të PIK-ut të rivaroxabanit është 1,2 herë), që është gati e krahasueshme me vlerat për të testuarit e përshtatshëm të shëndetshëm në grupin e kontrollit. Te pacientët me cirozë të mëlçisë me dëmtim mesatar të funksionit të mëlçisë (të klasifikuar si Child Pugh B), vlera mesatare e PIK-ut të rivaroxabanit ka qenë dukshëm e rritur, 2,3 herë në krahasim me vlerat te të testuarit e shëndetshëm.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PIK-u i fraksionit të lirë të barit ka qenë më i madh për 2,6 herë. Te këta pacientë, ka qenë më i vogël edhe eliminimi renal i rivaroxabanit, ngjashëm si te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave.

Nuk ka të dhëna për pacientët me dëmtim mesatar deri të rëndë të funksionit të mëlçisë.

Inhibimi i aktivitetit të faktorit Xa ka qenë i rritur për faktorin 2,6 te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të mëlçisë në krahasim me të testuarit e shëndetshëm; PT është rritur në mënyrë të ngjashme për faktorin 2,1. Pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të mëlçisë kanë qenë të ndjeshme në efektin e rivaroxabanit, që për pasojë ka pasur marrëdhënie më të pjerrtë të PK/PD në mes të koncentrimit dhe PT-së.

Rivaroxabani është i kundërlinduar te pacientët me sëmundje të mëlçisë që është e bashkuar me koagulopatinë dhe rrezikun klinikisht të rëndësishëm nga gjakderdhja, duke përfshirë pacientët me cirozë me Child Pugh B dhe C (shihni seksionin 4.3).

Nuk ka të dhëna klinike për fëmijët me dëmtim të mëlçisë.

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Tek të rriturit, ka pasur një rritje të ekspozimit ndaj rivaroxabanit të ndërlidhur me uljen e funksionit të veshkave, siç vlerësohet nëpërmjet matjeve të pastrimit të kreatininës. Tek individët me dëmtim të lehtë (pastrimi i kreatininës 50-80 mL/min), të moderuar (pastrimi i kreatininës 30-49 mL/min) dhe të rëndë (pastrimi i kreatininës 15-29 mL/min) të veshkave, përqendrimet plazmatike të rivaroxabanit (AUC) janë rritur në 1,4 herë, 1,5 herë dhe 1,6 herë përkatësisht. Rritjet përkatëse në efektet farmakodinamike kanë qenë më të theksuara. Tek individët me dëmtim të lehtë, të moderuar dhe të rëndë të veshkave, frenimi i përgjithshëm i aktivitetit të faktorit Xa është rritur me një faktor prej 1,5; 1,9 dhe 2,0 respektivisht, krahasuar me vullnetarët e shëndetshëm; zgjatja e PT është rritur në mënyrë të ngjashme me një faktor prej 1,3; 2,2 dhe 2,4 respektivisht. Nuk ka të dhëna për pacientët me klirens të kreatininës < 15 mL/min.

Për shkak të lidhjes së lartë të proteinave plazmatike, rivaroxabani nuk pritet të jetë i dializueshëm.

Nuk rekomandohet përdorimi tek pacientët me klirens të kreatininës < 15 mL/min. Rivaroxaban duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me pastrim të kreatininës prej 15-29 mL/min (shihni seksionin 4.4).

Nuk ka të dhëna klinike për fëmijët e moshë 1 vjeç e më lart me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular < 50 mL/min/1,73 m²).

Karakteristikat farmakokinetike te pacientët

Te pacientët të cilët marrin rivaroxaban 20 mg një herë në ditë në terapi të TDV akute, vlera mesatare gjeometrike e koncentrimit është (90% intervali i parashikimit) 2-4 orë dhe rreth 24 orë pas aplikimit të dozës (që afërsisht paraqet koncentrimin maksimal dhe minimal gjatë intervalit të dozimit) ka qenë 215 (22-535) respektivisht 32 (6-239) mikrogram/L).

Tek pacientët pediatrikë me VTE akute (tromboemboli akute) që kanë marrë rivaroxaban të përshtatur sipas peshës trupore që çon në një ekspozim të ngjashëm me atë tek pacientët e rritur me TDV (trombozë të venave të thella) që kanë marrë dozë prej 20 mg një herë në ditë, përqendrimet mesatare gjeometrike (intervali 90%) në intervalet kohore të mostrimit që i përfaqësojnë përafërsisht përqendrimet maksimale dhe minimale gjatë intervalit të dozës janë përmbledhur në tabelën 13.

Tabela 13: Statistikat përmbledhëse (mesatarja gjeometrike (intervali 90%)) të përqendrimeve plazmatike të rivaroxabanit në gjendje të qëndrueshme (mcg/L) sipas regjimit të dozimit dhe moshës

Intervalet kohore							
Një herë në ditë	N	12-< 18 vjet	N	6-< 12 vjet			
2,5-4 orë më pas	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)			

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

20-24 orë më pas	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Dy herë në ditë	N	6-< 12 vjet	N	2-< 6 vjet	N	0,5-< 2 vjet		
2,5-4 orë më pas	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 orë më pas	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (pa ndryshim- pa ndryshim)		
tri herë në ditë	N	2-< 6 vjet	N	Lindja- < 2 vjet	N	0,5-< 2 vjet	N	Lindja- < 0,5 vjet
0,5-3 orë më pas	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 orë më pas	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

Një herë në ditë = një herë në ditë, b.i.d. = dy herë në ditë, t.i.d. tri herë në ditë, n.c. = e pa llogaritur Vlerat nën kufirin e poshtëm të kuantifikimit (LLOQ) janë zëvendësuar me 1/2 LLOQ për llogaritjen e statistikave (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Marrëdhënia e farmakokinetikës dhe farmakodinamikës së barit

Është testuar marrëdhënia farmakokinetike dhe farmakodinamike e barit (PK/PD) në mes të koncentrimin të rivaroxabanit në plazmë dhe disa parametrave qëllimore farmakodinamike (inhibimi i faktorit Xa, PT, aPTT, Heptest) pas aplikimit të rangut të gjerë të dozave (5-30 mg dy herë në ditë). Marrëdhënia në mes të koncentrimin të rivaroxabanit dhe aktivitetit të faktorit Xa më së miri përshkruhet me modelin Emax. Në parim, për vlerën PT më së miri përshkruan modeli linear (engl. linear intercept model). Pjerrësia dukshëm dallon varësisht nga ajo se për cilin reagens PT bëhet fjalë. Kur është përdorur Neoplastin PT, vlera fillestare e PT ka qenë rreth 13 s, kurse pjerrësia ka qenë rreth 3-4 s/(100 mikrogram/L). Rezultatet e analizës PK/PD në studimet e fazës II dhe III kanë qenë në përputhje me të dhënat e marra nga të testuarit e shëndetshëm.

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti nuk janë përcaktuar në parandalimin indikues të goditjes në tru dhe embolisë sistematike tek pacientët me fibrilacion atrial jo valvular, përkatësisht fëmijët dhe adoleshentët deri në 18 vjeç.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Të dhënat paraklinike të marra në bazë të studimeve konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, toksiciteti i dozës individuale, fototoksiciteti, gjenotoksiciteti, potencialit karcinogjen dhe toksicitetit juvenil, nuk tregojnë për rreziqe të posaçme gjatë aplikimit të barit te njerëzit. Efektet e marra nga studimet e toksicitetit të dozave të përsëritura kryesisht janë rezultat i aktivitetit të rritur farmakodinamik të rivaroxabanit. Te minjtë, është vënë re rritja e koncentrimin të IgG dhe IgA në plazmë, me vlerat klinike të rëndësishme të ekspozicionit.

Te minjtë nuk është vënë re ndikimi në fertilitet as të femrat dhe as të meshkujt. Studimet në kafshë tregojnë për toksicitetin riproduktiv si rezultati i mekanizmave farmakologjike të veprimit të rivaroxabanit (p.sh. komplikime hemorragjike). Toksiciteti embrio-fetal (humbja pas implantimit, osifikimi i ngadalësuar/i avancuar, pikat multiple të ndritshme në mëlçi) dhe frekuenca e rritur e malformimeve si dhe ndryshimet në placentë, janë vënë re gjatë koncentrimëve klinikisht të rëndësishme të barit në plazmë. Në studimet para dhe pas zhvillimit postnatal te minjtë është vënë re aftësia e zvogëluar e mbijetesës së minjve në doza të cilat kanë qenë toksike për nënat.

Rivaroxaban është testuar tek minjtë e mitur me kohëzgjatje të trajtimit deri në 3 muaj, duke filluar

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

nga dita 4 pas lindjes, çfarë ka treguar një rritje të hemorragjisë periinsulare që nuk ka qenë e lidhur me dozën. Nuk është parë ndonjë provë e toksicitetit specifik të organit të targetuar.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës

Manitol
Celuloza, mikrokristalore
Makrogol
Poloksamer
Natrium laurilsulfat
Natrium kroskarmelozë
Silic i anhidruar koloid
Natrium stearil fumarat

Film mbështjellja

Hipromelozë
Makrogol
Titan dioksid (E171)
Oksid i kuq hekuri (E172)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk janë të njohura.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet

6.4 Masat e posaçme të kujdsit për ruajtjen e barit

Ky bar nuk kërkon masa të posaçme për ruajtje.

6.5 Natyra e përmbajtjes dhe paketimi

Blister (PVC/PVDC/PVC foli transparente//Alu foli), paketim kalendarik: 28 film tableta të mbështjellura, në kuti.

Kartela me paralajmërime për pacientë është bashkangjitur në çdo kuti.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit për hedhjen e barit dhe trajtimin tjetër

Nuk ka masa të posaçme për hedhje.

Thërrmimi i tabletave

Tabletat rivaroxaban mund të thërrmohen dhe hidhen në 50 mL ujë dhe të administrohen nëpërmjet një tubi nazogastrik ose tubi ushqimor gastrik pasi të konfirmohet vendosja gastrike e tubit. Pastaj, tubi duhet të lahet me ujë. Duke qenë se absorbimi e rivaroxabanit varet nga vendi i lëshimit të substancës aktive, duhet të shmangët administrimi i rivaroxaban distal në stomak, meqë kjo mund të rezultojë në një absorbim të reduktuar dhe, në këtë mënyrë, në uljen e ekspozimit ndaj substancës

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

aktive. Pas administrimit të një tablete rivaroxaban të grimtuar prej 15 mg ose 20 mg, doza duhet të përcillet menjëherë me ushqim enteral.

7. BARTËSI I LEJES

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

8. NUMRI(AT) E LEJES

MA-0204/24/09/2021

9. DATA E LEJES SË PARË/REVIDIMI I LEJES

Data e autorizimit të parë: 24.09.2021

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

06/2026