

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 afërsisht 7 mm.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët e rritur me fibrilacion atrial joalvular me një ose më shumë faktorë, siç është insuficienca kongjестive e zemrës, hipertensioni, mosha ≥ 75 vjet, diabetis mellitus, sulmi paraprak në tru ose sulmi ishëmik tranzitor.

Terapia e trombozës së venave të thella (TDV) dhe embolisë së mushkërive (PE) si dhe preventiva e TDV rekurrente dhe PE te personat e rritur (shihni seksionin 4.4 për informacione rreth përdorimit te pacientët hemodinamikisht jostabil me PE).

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Preventiva e sulmit në tru dhe embolitë sistemike

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).

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 rekurrente

Doza e rekomanduar për terapinë fillestare të TDV akute ose PE është 15 mg dy herë në ditë gjatë

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 rekurrente.

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 (psh. 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 paprovokuar ose te pacientët me TDV ose PE rekurrente 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 të cilët rreziku nda TDV ose PE rekurrente konsiderohet i lartë, si ato me komorbiditete të kombinuara, ose që kanë zhvilluar TDV ose PE rekurrente 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 rekurrente	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 rekurrente	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 kompensuar dozën e harruar.

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

Pacientët të cilët janë në terapi të preventivës së sulmit në tru dhe embolisë sistematike, terapi me AVK duhet të ndërprejnë terapinë me AVK kurse terapinë me barin Xerdoxo duhet ta fillojnë kur vlera e marrëdhënies ndërkombëtare të normalizuar (engl. international normalized ratio, INR) është $\leq 3,0$. Pacientët të cilët janë në terapi me TDV, PE dhe në preventive të gjendjes rekurrente terapinë me AVK duhet ta ndërprejnë, kurse terapinë me Xerdoxo duhet ta fillojnë kur INR ka arritur $\text{INR} \leq 2,5$. Gjatë kalimit të pacientit nga terapia me AVK në terapi me barin Xerdoxo, vlera e INR pas marrjes së barit Xerdoxo do të jetë rreth 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.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 bari 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).

Kalimi nga terapia me antikoagulantë parenteral në bari Xerdoxo

Te pacientët 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 (psh. heparina me peshë molekulare të ulët) ose në kohën e ndërprerjes së marrjes së barit parenteral të vazhdueshëm (psh. heparina e jofraksionuar intravenoze).

Kalimi nga terapia me bari Xerdoxo në terapi me antikoagulantë parenteral

Dozën e parë të antikoagulantëve parenteral duhet marrë në kohën kur duhet të merret doza tjetër e barit Xerdoxo.

Popullatat e posaçme

Dëmtimi i funksionit të veshkave

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).

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Bari Xerdoxo është i kontraindikuar 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).

Personat e moshuar

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës (shihni seksionet 5.2)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pesha trupore

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës (shihni seksionin 5.2)

Gjinia

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës (shihni seksionin 5.2)

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit te fëmijët e moshës prej 0 deri në 18 vjet nuk janë vërtetuar. Nuk ekzistojnë të dhëna. Prandaj bari Xerdoxo nuk rekomandohet për aplikim te fëmijët e moshës nën 18 vjet.

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 antikoagulum adekuat (shihni seksionet 5.1 dhe 5.2). Për të gjithë pacientët para aplikimit të kardioverzionit duhet të kërkohej 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 kreatininës 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).

Mënyra e përdorimit

Xerdoxo është për përdorim oral.

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

Pacientët të cilët nuk mund 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, pas vërtetimit se sonda është vënë në lukth në mënyrë të drejtë. Tableta e imtësuar duhet të merret me një sasi të vogël uji, nëpërmjet sondës gastrike, pas së cilës sonda duhet të lahet me ujë. Pas aplikimit të film tabletave të mbështjellura të imtësuar, bari Xerdoxo prej 15 mg ose 20 mg, menjëherë duhet të aplikohet ushqimi enteral (shihni seksionin 5.2).

4.3 Kundërindikimet

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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, aneurizma të enëve të gjakut ose intraspinalë, 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 Xerdoxo. Rekomandohet kujdes gjatë aplikimit të gjendjet me rrezik të shtuar nga gjakderdhja.

Aplikimin e barit Xerdoxo duhet ndërprerë menjëherë nëse paraqitet gjakderdhje serioze.

Në studimet klinike gjakderdhjet e mukozës (dmth. epistaksa, gjakderdhja e gingivës, gjakderdhja gastrointestinale duke përfshirë gjakderdhjen e jashtëzakonshme ose të shtuar vaginale ose menstruale) dhe anemia më shpesh janë paraqitur gjatë terapisë afatgjate me rivaroxaban në krahasim me terapinë 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 kërkohej 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, psh. te mbidozimi ose gjendjet të cilat kërkojnë intervenim kirurgjik urgjent (shihni seksionet 5.1 dhe 5.2).

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Te pacientët 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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).

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 (psh. 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 (shihni seksionin 4.5).

Nevojitet kujdes nëse pacientët janë njëkohësisht në terapi me barna të cilat ndikojnë në hemostazë, siç janë barnat antiinflamatorë josteroidal (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 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 (psh. sëmundja e ndezjes së zorrëve, ezofagitis, gastritis dhe refluksi gastroezofageal);
- retinopatia vaskulare;
- bronhiektazitë ose gjakderdhja pulmonare paraprake

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. Terapi 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. Posaçërisht nuk rekomandohet te pacientët të cilët janë trefish pozitiv (ndaj antikoagulantit për lupus, antitrupe antikardiolipine dhe anti-beta2-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.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 përhershëm 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 (psh. 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 te pacientët 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.

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, respektivisht te pacientët e rinj 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.

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).

Personat 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 seksionet 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

(psh. skuqje e cila zgjerohet, është intenzive dhe paraqiten fluska) ose çfarëdo simptomi i mbindjeshmërisë i shkaktuar me lezion të mukozës.

Informacione për substancat me veprim të konfirmuar

Ky bar përmban më pak se 1mmol 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

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 sistematik siç janë ketokonazoli, itrakonazoli, 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 të rivaroxabanit (15 mg) dhe 500 mg 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. Klopidoogreli (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 të 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 të 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 (psh. 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

proteinike). Rivaroxabani nuk shkakton induksion as inhibim të asnjë izoenzimi tjetër të rëndësishëm CYP, siç janë CYP3A4.

Parametrat laboratorike

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

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe të ushqyerit me gji

Shtatzënia

Siguria dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk janë caktuar te shtatzënat. Studimet në kafshë dhe efikasiteti i rivaroxabanit nuk janë vërtetuar te shtatzënat. Studimet te kafshët kanë treguar toksicitetin reprodutiv (shihni seksionin 5.3). Për shkak të toksicitetit të mundshëm reprodutiv, 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 reprodutimit 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 të Fazës III, në të cilat janë përfshirë 53,103 pacientë të cilët kanë marrë rivaroxaban (shihni Tabelën 1).

Tabela 1: Numri i pacientëve në studime, doza e përgjithshme ditore dhe kohëzgjatja maksimale e terapisë në studimet e Fazës III

Indikacionet	Numri i pacientëve*	Doza e përgjithshme ditore	Kohëzgjatja maksimale e terapisë
--------------	---------------------	----------------------------	----------------------------------

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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
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 sërishme	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
Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistemike 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

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

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%).

Tabela 2: Gjakderdhja* dhe anemia te pacientët të cilët kanë marrë rivaroxaban në studimet përfundimtare të fazës III

Indikacioni	Çfarëdo gjakderdhje	Anemia
Preventiva e tromboembolisë venoze (VTE) te pacientët e rritur që iu kanë nënshtuar intervenimit elektiv kirurgjikal të zëvendësimit të ijës ose gjurit	6,8% pacientë	5,9% pacientë

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Preventiva e tromboembolisë të 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 sërishtme	23% pacientë	1,6% pacientë
Preventiva e sulmit në tru dhe embolisë sistemike të pacientët me fibrilacion jovalvular atrial	28 në 100 pacientë vjet	2,5 në 100 pacientë vjet
Preventiva e ngjarjeve aterotrombotike të pacientët pas sindromës akute koronare (AKS)	22 në 100 pacientë vjet	1,4 në 100 pacientë vjet
Preventiva e ngjarjeve aterotrombotike të pacientët me BKA/BPA	6,7 në 100 pacientë vjet	0,15 në 100 pacientë vjet**

* 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.

Shfaqja tabelare e efekteve të padëshirueshme

Frekuenca e efekteve të padëshirueshme të raportuara gjatë përdorimit të rivaroxabanit 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)

Tabela 3: Të gjitha reagimet anësore të shfaqura të pacientët e përfshirë në Fazën III ose gjatë përcjelljes së postmarketingut*

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				

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	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 konjunktivës)				
Çrregullimet kardiologjike				
	Takikardia			
Çrregullimet vaskulare				
Hipotensioni, hematomat				
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale				
Epistaksa, hemoptiza				
Çrregullimet gastrointestinale				
Gjakderdhje në traktin gastrointestinal (duke përfshirë gjakderdhjen rektale), dhimbjet gastrointestinale dhe abdominale, dispepsia, mundim, opstipacion ^A , dijarea, vjellje ^A	Gojë e thatë			
Çrregullimet hepatobiliare				

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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), holestaza, 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				
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 e veshkave pas gjakderdhjes që është e mjaftueshme të shkaktojë hipoperfuzion
Çrregullimet e përgjithshme dhe reagimet në vendin e aplikimit				
Temperatura e rritur e trupit ^A , edema periferike, fuqia e përgjithshme	Gjendje e përgjithshme e keqe (duke përfshirë dobësinë)	Edema e lokalizuar ^A		

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

e zvogëluar dhe energjia (duke përfshirë lodhjen dhe asteninë)				
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. Pasi që frekuenca e efekteve të padëshirueshme nuk është rritur dhe nuk është konfirmuar ndonjë efekt tjetër anësor, të dhënat e studimit COMPASS nuk janë përfshirë në llogaritjen e frekuencës në këtë tabelë.

Përshkrimi i reagimeve anësore të përzgjedhura

Përshkak të mekanizmit të veprimit farmakologjik, aplikimi i rivaroxabanit mund të ndërlihet 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 (dmth. 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, psh. 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” në seksionin 4.4). 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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. Prandaj, duhet patur parasysh mundësinë e paraqitjes së gjakderdhjes për shkak të evaluimit të gjendjes së çdo pacienti në terapi me antikoagulantë.

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

Janë raportuar raste të rralla të mbidozimit deri në 1960 mg. Në rast të mbidozimit, pacienti duhet të vëzhgohet me kujdes për komplikime të gjakderdhjes ose reaksione anësore të tjera (shih pjesën „Procedura e trajtimit në rast të gjakderdhjes”). Për shkak të resorbimit të kufizuar pritet efekti i plafonit pa rritje të vazhdueshme të ekspozimit mesatar në plazmë gjatë marrjes së dozave supratherapeutike prej 50 mg rivaroxaban ose më të mëdha. Është i disponueshëm antidoti specifik (andeksanet alfa) që antagonizon efektin farmakodinamik të rivaroxabanit (shihni Përmbledhjen e karakteristikave të barit për andeksant alfa).

Duhet të shqyrtohet mundësia e aplikimit të thëngjillit aktiv me qëllim të zvogëlimit të resorbimit të dozës së tepruar të rivaroxabanit.

Procedura e trajtimit në rast të gjakderdhjes

Nëse te pacienti i cili merr rivaroxaban paraqiten komplikime të gjakderdhjes, aplikimin e radhës së rivaroxabanit duhet shtyer ose terapia duhet të ndërpritet në mënyrë të duhur. Rivaroxabani ka gjysmëkohë të eliminimit prej afërsisht 5 deri 13 orë (shihni seksionin 5.2). Procedura duhet të përshtatet për çdo pacient veçmas në përputhje me peshën dhe vendin e gjakderdhjes. Sipas nevojës duhet të përdoret terapi e përshtatshme simptomatike, psh. kompresion mekanik (psh. tek epistaksa e rëndë), hemostaza kirurgjike me procedurë të kontrollit të gjakderdhjes, kompensimin e lëngjeve dhe terapinë suportive hemodinamike, aplikimin e derivateve të gjakut (eritrocitet e paketuara ose plazma e posa ngrirë, varësisht nga anemia e bashkëngjitur ose koagulopatia) ose trombocitet.

Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me anë të masave të dhëna, duhet të shqyrtohet aplikimi i barit specifik për kthimin e inhibitorit të faktorit Xa (andeksanet alfa), i cili antagonizon efektet farmakodinamike të rivaroxabanit ose barit specifik të kthimit të prokoagulimit siç është koncentrat i kompleksit të protrombinës (PCC), koncentratit të aktivizuar të kompleksit të protrombinës (APCC) ose i faktorit të rekombinuar VIIa (r-FVIIa). Por, te disa individë të cilët marrin rivaroxaban aktualisht ekziston përvojë shumë e kufizuar klinike me aplikimin e këtyre barnave. Rekomandimi gjithashtu bazohet në të dhëna të kufizuara klinike. Dozimi i sërishëm i faktorit të rikombinuar VIIa duhet të shqyrtohet dhe të titrohet varësisht nga përmirësimi i gjendjes së gjakderdhjes. Varësisht nga disponueshmëria lokale, në rast të gjakderdhjeve më të mëdha, duhet të shqyrtohet këshillimi me hematologun (shihni seksionin 5.1).

Nuk pritët që protamin-sulfati dhe vitamina K ndikojnë në aktivitetin antikoagulues të rivaroxabanit. Ekzistojnë të dhëna të kufizuara me acid tranexamik, përderisa me acidin aminokaproin dhe aprotinin nuk ekzistojnë të dhëna te personat të cilët marrin rivaroxaban. Nuk ekzistojnë as baza studimore për dobinë, as përvoja me aplikimin e hemostatikëve sistematik siç është dezmpresina te personat të cilët marrin rivaroxaban. Nuk pritët që rivaroxabani tui nënshtrohet dializës për arsye se në masë të madhe lidhet për proteinat e plazmës.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

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

Mekanizmi i veprimit

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

Inhibimi i faktorit Xa ndërpreu 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 (dmth. 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 përfshin 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 joalvular të cilët marrin rivaroxaban për preventivën e sulmit në tru dhe embolisë sistematike, 5/95 percentilë për PT (Neoplastina) 1-4 orë 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).

Efikasiteti klinik dhe siguria

Preventiva e sulmit në tru dhe embolitë sistematike 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 sistematike 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 ndërvëprim). Brenda kuartil të 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 pacient-vjet)	Varfarina e titruar deri në INR e synuar 2,5 (distanca terapeutike 2,0 deri në 3,0) Norma e ndodhive (100 pacient-vjet)	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
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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 pacient-vjet)	Varfarina e titruar deri në INR e synuar 2,5 (distanca terapeutike 2,0 do 3,0) Norma e ndodhive (100 pacient-vjet)	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
Gjakderdhja intrakraniale*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Zvogëlimi i koncentrimit 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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Gjakderdhjet klinike 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 te të cilat vlerësohet siguria, në terapi

* Nominale e rëndësishme

Gjithashtu, në studimin e fazës III ROCKET AF, është zbatuar një studim kohort prospektiv, jointervenues, i hapur me një grup (XANTUS), pas vënies së barit në qarkullim, me vlerësim qendror të rezultateve që kanë përfshirë ndodhi tromboembolike dhe gjakderdhje të mëdha. Kanë qenë të përfshirë 6,785 pacientë me fibrilacion atrial jovalvular me qëllim të preventivës së sulmit në tru dhe embolisë sistemike e cila nuk është e ndërlidhur me CNS në praktikë klinike. Në studimin Xantus, vlera mesatare dhe CHADS2 dhe HAS-BLED skorit ka qenë 2,0 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 pacientë-vit. Gjakderdhja me rezultat të vdekjes është paraqitur te 0,2 në 100 pacient-vit, kurse gjakderdhja intrakraniale te 0,4 në 100 pacient-vit. Sulmi në tru ose embolia sistemike jashtë CNS janë shënuar te 0,8 në 100 pacient-vit. Këto vërejtje në praktikën klinike janë në përputhje me profilin e caktuar të sigurisë për këtë indikacion.

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 ishëmik tranzitor, embolia sistemike 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 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 kardioverzionit.

Pacientët me fibrilacion atrial jovalvular 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 jovalvular, që iu janë nënshtruar PCI-së me implantim të stentës te ateroskleroza primare, me qëllim të krahasimit të sigurisë së dy regjimeve terapeutike me rivaroxaban dhe një regjim terapeutike 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 te 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) (psh. 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 te 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 klinike të rëndësishme, janë paraqitur te 109

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

(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, te pacientët me fibrilacion jovalvular atrial, të cilët iu kanë nënshtruar 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 DVT, Einstein PE, Einstein Extension dhe Einstein Choice) kurse gjithashtu është zbatuar edhe analiza e përgjithshme e definuar paraprakisht Einstein DVT dhe studimi Einstein PE. Kohëzgjatja e përgjithshme e përmbledhur e terapisë në të gjitha studimet ka qenë deri në muajin 21.

Në studimin Einstein DVT 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 DVT 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 deri në 3,0.

Në studimin Einstein Extension te 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 te 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 placebon.

Në studimet Einstein DVT, 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 doze prej 20 mg dhe

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 DVT (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 DVT 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
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%)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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	
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%)

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 DVT dhe studimi Einstein PE (shihni Tabelën 8).

Tabela 8: Rezultatet e efikasitetit dhe sigurisë nga analiza e bashkuar e studimit Einstein DVT 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%)
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 vazhdohej 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 përmblendhura kanë shënuar HR prej 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), p nominale, vlera $p=0,0244$).

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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 sigurtisë (gjakderdhjet e rënda) ka ekzistuar një normë josisifikante 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 sigurtisë (gjakderdhjet sekondare të sigurtisë (gjakderdhjet e rënda ose gjakderdhjet klinikisht të rëndësishme të cilat nuk janë të rënda) kanë treguar normë më të madhe të frekuencës për pacientët 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 sigurtisë 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%)
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 sigurtisë (gjakderdhjet e rënda) të 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 sigurtisë 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	rivaroxaban 10 mg një herë në ditë	ASA 100 mg një herë në ditë

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	N=1,107	N=1,127	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%)
DVT 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 dozë 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 dozë 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)

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.

Pacientët me sindromën antifosfolipide me rrezikueshmëri të lartë trefish pozitive

Në studimin e randomizuar, të hapur multicentrik të sponsoruar nga ana e studiuesve, me vlerësim të verbër të masave të rezultatit, 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,

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

antitrupe antikardiolipine dhe anti-beta2-glikoproteina-I e antitrupeve). Pas përfshirjes së 120 pacientëve, studimi ka përfunduar 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 kreatinës <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 shtyer obligimin e dërgimit të rezultateve të studimit me rivaroxaban në një ose më shumë nëngrupe të popullatës pediatrike në trajtimin e ndodhive tromboembolike. Agjencia Evropiane e barnave ka përjashtuar obligimin e dërgimit të rezultateve të studimit me rivaroxaban në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në preventivën e ndodhive tromboembolike (shihni pjesën 4.2 për informacione rreth aplikimit pediatrik).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Absorbimi

Rivaroxabani absorbohet shpejtë me koncentrim maksimal (C_{max}) 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 C_{max} -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 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 lirim 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 grimcuar 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.

Distribuiimi

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shkalla e lidhshmërisë e rivaroxabanit për proteinat e plazmës të njerëzit 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.

Biotransformimi dhe eliminimi

Afërsisht $\frac{2}{3}$ e dozës së marrë të rivaroxabanit iu nënshtrohet 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 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, gjysmëkoha 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 gjysmëkohë terminale të eliminimit prej 11 deri në 13 orë të të moshuarit.

Popullatat e posaçme

Gjinia

Nuk ka dallime klinike të rëndësishme në farmakokinetikën dhe farmakodinamikën në mes të pacientëve të gjinisë mashkullore dhe femërore.

Pacientët 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

Peshat trupore ekstreme (<50 kg ili >120 kg) kanë ndikim të vogël në koncentrimin e rivaroxabanit në plazmë (më pak se 25%). Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës.

Dallimet etnike

Nuk ka dallime ndëretnike klinike të rëndësishme në mes të pacientëve të racës së bardhë, personave të racës së zezë (Afroamerikanët), Hispanoamerikanët, Japonezët ose Kinezët në pikëpamje të farmakokinetikës ose farmakodinamikës së rivaroxabanit.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Pacientët 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 të testuarit të shëndetshëm. 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 të 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 koncentrimin dhe PT-së.

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Rivaroxabani është i kundërrindikuar 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).

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Ekspozimi i rivaroxabanit është rritur në korrelacion me zvogëlimin e funksionit të veshkave, që është vlerësuar në bazë të klirensit të kreatininës. Te personat me klirens të butë (klirensi i kreatininës 50-80 ml/min), mesatar (klirensi i kreatininës 30-49 ml/min) dhe i rëndë (klirensi i kreatininës 15-29 ml/min) dëmtimin e funksionit të veshkave, koncentrimet e rivaroxabanit në plazmë (PIK) kanë qenë të rritura 1,4; 1,5 dhe 1,6 herë me radhë. Rritja e përshtatshme e përgjigjes farmakodinamike ka qenë e shprehur. Te personat me dëmtim të butë, mesatar dhe të rëndë të funksionit të veshkave, inhibimi i përgjithshëm i aktivitetit të faktorit Xa ka qenë i rritur për faktorin 1,5; 1,9 dhe 2,0, me radhë, në krahasim me të testuarit e shëndetshëm; zgjatja e PT ka qenë e rritur në masë të ngjashme, për faktorin 1,3; 2,2 dhe 2,4. Nuk ka të dhëna për pacientë me klirens të kreatininës < 15 ml/min. Nuk pritët që rivaroxabani të humbë gjatë dializës sepse në masë të madhe lidhet për proteinat e plazmës. Nuk rekomandohet aplikimi i këtij bari te pacientët me klirens të kreatininës së cilët është < 15 ml/min. Rivaroxabani aplikohet me masa të kujdesit te pacientët me klirens të kreatininës prej 15 deri në 29 ml/min (shihni seksionin 4.4).

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 koncentrimet 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).

Marrëdhënia e farmakokinetikës dhe farmakodinamikës së barit

Është testuar marrëdhënia farmakokinetike dhe farmakodinamike e barit (PK/PD) në mes të koncentrimet të rivaroxabanit në plazmë dhe disa parametrate 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 koncentrimet 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

Për fëmijët dhe adoleshentët e moshës deri në 18 vjeç siguria dhe efikasiteti nuk janë të përcaktuara.

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 koncentrimet të IgG dhe IgA në plazmë, me vlerat klinikisht 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 veprimet të rivaroxabanit (psh. 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 koncentrimet klinikisht të

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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.

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

3 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

Nuk ka masa të posaçme për hedhje.

7. BARTËSI I LEJES

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

1.3.1	Rivaroxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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

10/2023