

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 10 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 0,125 mg μακρογλυκερόλης υδροξυστεατικού εστέρα, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Ανοιχτό κόκκινο ορθογώνιο λεπτό υμένιο που διαλύεται στο στόμα. Κάθε υμένιο έχει διαστάσεις περίπου 20 x 28 mm και πάχος 0,080 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες. (Βλ. παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE.)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ριβαροξαμπάνης από στόματος μία φορά την ημέρα. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο του ασθενούς για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπεδικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζων χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζων χειρουργική επέμβαση στο γόνατο, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya και στη συνέχεια να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με μία δόση την ημέρα, όπως και πριν.

Θεραπεία της DVT, θεραπεία της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE

Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας DVT ή PE είναι 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE.

Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα βραχείας διάρκειας θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) σε ασθενείς με DVT ή PE που προκλήθηκε από σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα μακρύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με προκληθείσα DVT ή PE που δεν σχετίζεται με σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου, μη προκληθείσα DVT ή PE ή ιστορικό υποτροπιάζουσας DVT ή PE.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE (μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής της DVT ή της PE θεωρείται υψηλός, όπως σε ασθενείς με επιπλοκές συννοσηρότητας ή σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει υποτροπή της DVT ή της PE κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης πρόληψης με Svariya 10 mg μία φορά την ημέρα, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονικό διάστημα	Δοσολογικό σχήμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Ημέρα 1-21	15 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg
	Ημέρα 22 και μετά	20 mg μία φορά την ημέρα	20 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE	10 mg μία φορά την ημέρα ή 20 mg μία φορά την ημέρα	10 ή 20 mg

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με 15 mg δύο φορές την ημέρα (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya για να εξασφαλίσει την πρόσληψη 30 mg Svariya ανά ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα δύο δισκία των 15 mg. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική πρόσληψη 15 mg δύο φορές την ημέρα, όπως συνιστάται την επόμενη ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με μία δόση ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με τη συνιστώμενη δόση μία φορά ημερησίως. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αντισταθμιστεί η παραλειπόμενη δόση.

Μετάβαση από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) σε Svariya

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT, PE και πρόληψη υποτροπής, η θεραπεία με VKA πρέπει να διακοπεί και η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει μόλις ο INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από VKA σε Svariya, οι τιμές του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη του Svariya. Ο INR δεν είναι έγκυρος για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Svariya και, ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από Svariya σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής δράσης κατά τη μετάβαση από το Svariya σε VKA. Πρέπει να εξασφαλίζεται συνεχής επαρκής αντιπηκτική δράση κατά τη μετάβαση σε εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Svariya μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του INR. Σε ασθενείς που μετατρέπονται από Svariya σε VKA, το VKA πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$. Κατά τις δύο πρώτες ημέρες της περιόδου μετάβασης, πρέπει να

χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δόση VKA, ακολουθούμενη από τη δόση VKA, σύμφωνα με τις οδηγίες της δοκιμής INR. Ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Svariya και VKA, το INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση Svariya. Μόλις διακοπεί η χορήγηση Svariya, ο έλεγχος INR μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Svariya

Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Svariya 0 έως 2 ώρες πριν από την ώρα που θα έπρεπε να γίνει η επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του παρεντερικού φαρμάκου (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά τη διακοπή της συνεχούς χορήγησης ενός παρεντερικού φαρμάκου (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Μετάβαση από Svariya σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού φαρμάκου την ώρα που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση Svariya.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Επομένως, το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- Για την πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30- 49 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της DVT, τη θεραπεία της PE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE, δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης από 20 mg μία φορά την ημέρα σε 15 mg μία φορά την ημέρα, εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της DVT και της ΠΕ. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης από τη συνιστώμενη δόση.

Εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας

Το Svariya αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με θρομβοπάθεια και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya 10 mg δισκία σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, τα Svariya 10 mg δισκία δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya 10 mg προορίζονται για από στόματος χρήση και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και επίσης με ή χωρίς νερό (βλ. παράγραφο 5.2). Το υμένιο πρέπει να αφήνεται να διαλυθεί στο στόμα του ασθενούς πριν καταπιωθεί με σάλιο.

- Για να ανοίξετε τον φακελίσκο, πρέπει να το κρατήσετε με την κοντύτερη πλευρά προς τα πάνω, η οποία είναι σημειωμένη με ένα βέλος.
- Στη συνέχεια, ο φακελίσκος πρέπει να ανοιχτεί ξεκολλώντας απαλά τα δύο μέρη στο σημείο που υποδεικνύει το βέλος. Κάθε μέρος πρέπει να κρατηθεί μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χρησιμοποιώντας το ένα χέρι για κάθε μέρος.
- Και τα δύο μέρη του φακελίσκου πρέπει να σχιστούν σε αντίθετες κατευθύνσεις μέχρι να διαχωριστούν πλήρως. Η μεμβράνη που διαλύεται στο στόμα θα είναι εκτεθειμένη και θα βρίσκεται σε ένα από τα μισά του φακελίσκου.
- Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να αφαιρεθεί από τον φακελίσκο με στεγνά δάχτυλα και να τοποθετηθεί απευθείας στη γλώσσα. Το στόμα του ασθενούς πρέπει να είναι άδειο. Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ανοιχτεί ο φακελίσκος.

Σημαντικό: Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα δεν πρέπει να χειρίζεται με βρεγμένα χέρια.

4.3 Αντενδείξεις

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

Κλινικά σημαντική ενεργή αιμορραγία.

Βλάβη ή πάθηση, εάν θεωρείται ότι ενέχει σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη γαστρεντερική έλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατο εγκεφαλικό ή σπονδυλικό τραύμα, πρόσφατη εγκεφαλική, σπονδυλική ή οφθαλμική χειρουργική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστές ή υποψιαζόμενες οισοφαγικές κισσώδεις φλέβες, αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σημαντικές ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

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

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την πρακτική της αντιπηκτικής αγωγής.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Svariya πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η χρήση με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο

κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση Svariya πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (π.χ. ρινορραγία, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο.

Αρκετές υποομάδες ασθενών, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν Svariya για την πρόληψη της VTE μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνει με τακτική φυσική εξέταση των ασθενών, στενή παρακολούθηση της αποστράγγισης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης. Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνης δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης που μετρώνται με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία αντι-παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμα σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $<< 30$ ml/min) τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (κατά μέσο όρο 1,6 φορές), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<< 15$ ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Η χρήση του Svariya δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά αζόλης (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp και, ως εκ τούτου, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό (κατά μέσο όρο 2,6 φορές), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs). Για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί η δυνατότητα κατάλληλης προφυλακτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι αιμορραγικοί παράγοντες κινδύνου

Όπως και με άλλα αντιθρομβωτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- ανεξέλεγκτη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση

- άλλες γαστρεντερικές παθήσεις χωρίς ενεργό έλκος που ενδέχεται να οδηγήσουν σε αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχιεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο ενδέχεται να διατρέχουν ταυτόχρονα υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, την αντικαρκινική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

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

Ασθενείς με τεχνητές βαλβίδες

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

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα Άμεσα δρώντα από Στόματος Αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένου της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα, για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επαναλαμβανόμενων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Χειρουργική επέμβαση για κάταγμα ισχίου

Η ριβαροξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

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

Σπονδυλική/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (σπονδυλική/επισκληρίδιο αναισθησία) ή σπονδυλική/επισκληρίδιο παρακέντηση, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης επισκληριδίου ή σπονδυλικού αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληριδίων καθετήρων ή τη συγχρηγία φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή σπονδυλική παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική δυσλειτουργία, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική επέμβαση, ο ιατρός πρέπει να σταθμίσει το πιθανό όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντιπηκτικά για θρομβοπροφύλαξη.

Για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιας/σπονδυλικής) αναισθησίας ή σπονδυλικής παρακέντησης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυϊκή παρακέντηση πραγματοποιούνται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση του ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση ριβαροξαμπάνης πριν από την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί για 24 ώρες.

Συστάσεις δοσολογίας πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργικές επεμβάσεις, εκτός από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου ή γονάτου

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση του Svariya 10 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με την επείγουσα ανάγκη της επέμβασης.

Η χορήγηση του Svariya πρέπει να ξαναρχίσει το συντομότερο δυνατό μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του συνδρόμου DRESS, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετα-εμπορικής παρακολούθησης σε σχέση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις στις αρχές της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. εξάπλωση, έντονο και/ή με φουσκάλες) ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες των βλεννογόνων.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς CYP3A4 και P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε 2,6-πλάσια / 2,5-πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,7-πλάσια / 1,6-πλάσια αύξηση της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, η χρήση του Svariya δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά αζολίου όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και του P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες που αναστέλλουν έντονα μόνο μία από τις οδούς αποβολής της ριβαροξαμπάνης, είτε το CYP3A4 είτε το P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, που θεωρείται ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε 1,5-

πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,4-πλάσια αύξηση της $C_{(max)}$. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μέτρια το CYP3A4 και το P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε 1,8-πλάσια αύξηση της μέσης AUC και 1,6-πλάσια αύξηση της C_{max} της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε 2,0 φορές αύξηση της μέσης AUC και 1,6 φορές αύξηση της $C_{(max)}$ της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), που θεωρείται μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε 1,4 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και 1,3 φορές αύξηση της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με τη φλουκοναζόλη πιθανόν δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων κλινικών δεδομένων που είναι διαθέσιμα για τη δρονεδαρόνη, η ταυτόχρονη χορήγηση με ριβαροξαμπάνη πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα αντιπηκτικά (βλ. ενότητες 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων

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

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 500 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Η κλοπιδογρέλη (δόση φόρτωσης 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση του χρόνου αιμορραγίας σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, P-σελεκτίνης ή υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, επειδή αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, ενδέχεται να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα SSRI ή SNRI, λόγω της αναφερόμενης επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Κατά τη ταυτόχρονη χρήση στο κλινικό πρόγραμμα με ριβαροξαμπάνη, παρατηρήθηκαν αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σημαντικής ή μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε τον

χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από το αθροιστικό αποτέλεσμα (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως 12), ενώ οι επιδράσεις στον aPTT, την αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές. Εάν επιθυμείται η εξέταση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετατροπής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αντι-δραστηριότητα του παράγοντα Xa, το PiCT και το HepTest, καθώς αυτές οι εξετάσεις δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση βαρφαρίνης, όλες οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντανakλούσαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης. Εάν επιθυμείται η εξέταση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετάβασης, η μέτρηση του INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο $C_{\text{ελάχιστο}}$ της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη ριβαροξαμπάνης), καθώς αυτή η δοκιμή επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο. Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μείωση κατά περίπου 50% της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλη μείωση των φαρμακοδυναμικών του αποτελεσμάτων. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοϋτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα του P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και του P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει σημαντικές ισομορφές του CYP, όπως το CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με τα τρόφιμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές παράμετροι

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανής αναπαραγωγικής τοξικότητας, του εγγενούς κινδύνου αιμορραγίας και των ενδείξεων ότι η ριβαροξαμπάνη διαπερνά τον πλακούντα, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο γάλα. Επομένως, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με ριβαροξαμπάνη σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σχετικά με τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Svariya έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: ασυνήθιστη) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8).

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου αρθροπλαστική γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της VTE σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (DVT), της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και μετά: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE σε νεογνά που γεννήθηκαν στον προβλεπόμενο χρόνο και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	32	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη έκθεσης παρόμοιας με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT με 20 mg ριβαροξαμπάνη μία φορά την ημέρα	12
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντίστοιχα, χορηγούμενα σε συνδυασμό με ASA ή ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg σε συνδυασμό με ASA ή 10 mg μόνο του	47
	3.256	5 mg σε συνδυασμό με ASA	42 μήνες

* Ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης

** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν ρινορραγία (4,5 %) και αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (3,8 %).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ενδείξεις	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη επανάληψης	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE σε νεογνά τελειόμηνα και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Σε όλες τις μελέτες για τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και αξιολογούνται.

** Στη μελέτη COMPASS, η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας είναι χαμηλή, καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών.

*** Εφαρμόστηκε επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων.

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνων (σε MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

μη συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Συχνές	Σπάνιες	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής
--------	---------	---------	--------------	------------

				συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Διαταραχές του οφθαλμού				
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου				
Επισταξία, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, δυσπενία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηρό στόμα			
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αύξηση των τρανσαμινασών	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στο αίμα ^A , αυξημένη GGT ^A	Ίκτερος, αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολοστάση, ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της		

		ηπατοκυτταρικής (βλάβη)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματικές και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens- Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος σε άκρο ^A	Αίμαρθρο	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος δευτερογενές σε αιμορραγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης αιματοουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αύξησης της κρεατινίνης αύξηση, αύξηση ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτερογενής σε αιμορραγία επαρκή για να προκαλέσει υποαιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωση και αστενία)	Αδιαθεσία (συμπεριλαμβανομένης της της αδιαθεσίας)	Τοπικό οίδημα ^A		
Διερευνήσεις				
	Αύξηση της LDH ^A , αύξηση της λιπάσης ^A , αύξηση της αμυλάσης ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Μετεγχειρητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της της μετεγχειρητικής αναιμίας και της αιμορραγίας του τραύματος), θλάση, έκκριση από την πληγή ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^C		

A: παρατηρήθηκε κατά την πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γονάτου

- B: παρατηρείται στη θεραπεία της DVT, της PE και στην πρόληψη της υποτροπής, καθώς είναι πολύ συχνή στις γυναίκες << 55 ετών
- Γ: παρατηρήθηκε ως ασυνήθιστο στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)
- * Σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση για τη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Svariya μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή εμφανής αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετααιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την τοποθεσία και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (δηλ. επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία μπορεί να ενταθεί και/ή να παραταθεί.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές δευτερογενείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά, για το Svariya. Επομένως, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε ασθενή που λαμβάνει αντιπηκτικά.

Αναφορά υποψιών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως 1.960 mg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω της περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα ανώτατο όριο χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις 50 mg ριβαροξαμπάνης ή παραπάνω.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός αναστροφικός παράγοντας (ανδεξανέτη άλφα) που αντιδρά στην φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ανδεξανέτης άλφα).

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί ή η θεραπεία να διακοπεί, ανάλογα με την περίπτωση. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημιζωής περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα με τη σοβαρότητα και την τοποθεσία της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη συμπτωματική αγωγή ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επισταξία), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αντικατάσταση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, προϊόντα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετική αναιμία ή διαταραχή της πήξης) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα παραπάνω μέτρα, μπορεί να χορηγηθεί είτε ένας ειδικός αναστολέα του παράγοντα Χα (ανδεξανέτ άλφα), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση του ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προθρομβωτικού παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), ενεργοποιημένο συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Η επαναχορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa πρέπει να εξετάζεται και να τιτλοδοτείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην περιοχή, σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα διαβούλευσης με ειδικό στην πήξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καμία εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονική αιτιολόγηση για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση της συστηματικής αιμοστατικής δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής πρόσδεσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν αναμένεται Η ριβαροξαμπάνη να είναι αιμοκαθαιρόμενη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικά φάρμακα, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας άκρως εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό της αλυσιδωτής αντίδρασης της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τόσο τον σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει αποδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ανθρώπους παρατηρήθηκε αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ανάλογα με τη δόση. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη ανάλογα με τη δόση, με στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (η τιμή r ισούται με 0,98) εάν για τη δοκιμασία χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη. Άλλα αντιδραστήρια θα έδιναν διαφορετικά αποτελέσματα. Η μέτρηση του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, επειδή ο INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για κουμαρίνες και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άλλα αντιπηκτικά. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη орθοπεδική χειρουργική επέμβαση, τα εκατοστημόρια 5/95 για τον PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα (δηλ. κατά τη στιγμή της μέγιστης δράσης) κυμαίνονταν από 13 έως 25 δευτερόλεπτα (τιμές αναφοράς πριν από τη χειρουργική επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα).

Σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη σχετικά με την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιείς ενήλικες (n=22), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα μονών δόσεων (50 IU/kg) δύο διαφορετικών τύπων PCC, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές

Νεοπλαστική PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο εντός 30 λεπτών, σε σύγκριση με μειώσεις περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Αντίθετα, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή των αλλαγών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης σε σύγκριση με το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστικής (aPTT) και το HepTest επίσης παρατείνονται ανάλογα με τη δόση, ωστόσο δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στη κλινική ρουτίνα. Ωστόσο, εάν κλινικά ενδείκνυται, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες αντι-παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γονάτου

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην πρόληψη της VTE, δηλαδή της εγγύς και άπω θρόμβωσης των βαθιών φλεβών (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων. Πάνω από 9.500 ασθενείς (7.050 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και 2.531 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος) μελετήθηκαν σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές κλινικές μελέτες φάσης III, το πρόγραμμα RECORD.

Η ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα (od), η οποία χορηγήθηκε όχι νωρίτερα από 6 ώρες μετά την επέμβαση, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά την ημέρα, η οποία χορηγήθηκε 12 ώρες πριν από την επέμβαση.

Και στις τρεις μελέτες φάσης III (βλ. πίνακα 4), η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το ποσοστό της συνολικής VTE (οποιαδήποτε φλεβογραφικά ανιχνευόμενη ή συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος) και της μείζονος VTE (προσεγγιστική DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος σχετιζόμενος με VTE), τα προκαθορισμένα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, και στις τρεις μελέτες, το ποσοστό της συμπτωματικής VTE (συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ, θάνατος σχετιζόμενος με VTE) ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη. Ο κύριος τελικός δείκτης ασφάλειας, η μείζονα αιμορραγία, έδειξε συγκρίσιμα ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν 10 mg ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 40 mg ενοξαπαρίνη.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από κλινικές μελέτες φάσης III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Πληθυσμός της μελέτης	4.541 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου			2.509 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου			2.531 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος		
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση	Ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg od 35 ± 4 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg od 12 ± 2 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg od 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg od 12 ± 2 ημέρες	p
Συνολική VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Σοβαρή VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Συμπτωματική VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Σοβαρές αιμορραγίες	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Η ανάλυση των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων των μελετών φάσης III επιβεβαίωσε τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μεμονωμένες μελέτες σχετικά με τη μείωση της συνολικής VTE, της μείζονος VTE και της συμπτωματικής VTE με 10 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με 40 mg ενοξαπαρίνη μία φορά την ημέρα.

Εκτός από το πρόγραμμα RECORD φάσης III, πραγματοποιήθηκε μια μετα-αδειοδότησης, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XAMOS) σε 17.413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος, με σκοπό τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με άλλη φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη (τυποποιημένη θεραπεία) σε πραγματικές συνθήκες. Συμπτωματική VTE εμφανίστηκε σε 57 (0,6%) ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (n=8.778) και σε 88 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα τυπικής θεραπείας (n=8.635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91); πληθυσμός ασφάλειας). Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 35 (0,4%) και 29 (0,3%) ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης και στην ομάδα τυπικής θεραπείας (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Έτσι, τα αποτελέσματα ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα των βασικών τυχαιοποιημένων μελετών.

Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE

Το κλινικό πρόγραμμα για τη ριβαροξαμπάνη σχεδιάστηκε με σκοπό να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας DVT και PE και στην πρόληψη της υποτροπής.

Πάνω από 12.800 ασθενείς μελετήθηκαν σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως 21 μήνες.

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

Για την αρχική θεραπεία 3 εβδομάδων της οξείας DVT χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

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

Για την αρχική θεραπεία της οξείας PE χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

Τόσο στη μελέτη Einstein DVT όσο και στη μελέτη Einstein PE, το σχήμα θεραπείας σύγκρισης συνίστατο σε χορήγηση ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης K έως ότου ο PT/INR έφτανε στο θεραπευτικό εύρος ($\geq 2,0$). Η θεραπεία συνεχίστηκε με προσαρμογή της δόσης του ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ώστε να διατηρηθούν οι τιμές PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, 1.197 ασθενείς με DVT ή PE μελετήθηκαν για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή, ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Το 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τα ίδια προκαθορισμένα πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Το πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE. Το δευτερογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT, της μη θανατηφόρας PE και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική DVT και/ή PE που ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες θεραπείας με αντιπηκτικά φάρμακα μελετήθηκαν για την πρόληψη

θανατηφόρας PE ή μη θανατηφόρας συμπτωματικής υποτροπιάζουσας DVT ή PE. Ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη θεραπευτική δόση αντιπηκτικών φαρμάκων εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 12 μήνες, ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του κάθε ασθενούς (μέση τιμή: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα και η ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ μία φορά την ημέρα. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 5) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη από την ενοξαπαρίνη/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή μη κατωτερότητας); αναλογία κινδύνου (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (δοκιμή ανωτερότητας)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,67 (95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή $p=0,027$ υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών και το 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 – 3,0) στο κέντρο στα τρίτα ίσης μεγέθους και της συχνότητας της επαναλαμβανόμενης VTE ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Τα ποσοστά εμφάνισης για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και για το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III Einstein DVT

Πληθυσμός μελέτης	3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία θρόμβωση βαθιάς φλέβας	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική PE και DVT	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8%)	20 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

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

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη της ενοξαπαρίνης/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (δοκιμή μη κατωτερότητας); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενής τελικός δείκτης αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% CI: 0,633 - 1,139), ονομαστική τιμή $p=0,275$). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και το 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου όρου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 – 3,0) του κέντρου στα τρίτη μέγεθος τρίτη και της συχνότητας της επαναλαμβανόμενης VTE ($p=0,082$ για αλληλεπίδραση).

Στο υψηλότερο τριτημόριο ανά κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η συχνότητα εμφάνισης του δευτερεύοντος αποτελέσματος ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα ενοξαπαρίνη/VKA (2,2% (52/2405)) με HR 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική PE	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική PE και ΤΒΦ	0	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1%)	52 (2,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

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

Διενεργήθηκε προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE φάσης III

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT ή PE	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική PE και DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου PE δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Σημαντική ή κλινικά σχετική μη σημαντική αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0%)	72 (1,7%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) της συγκεντρωτικής ανάλυσης αναφέρθηκε με HR 0,771 ((95% CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική τιμή $p = 0,0244$).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 8) η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) παρατηρήθηκε μη σημαντική αριθμητικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνη μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) έδειξε υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III της μελέτης Einstein Extension

Πληθυσμός μελέτης	1.197 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 6 ή 12 μήνες N=602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0
Κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα

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

Στη μελέτη Einstein Choice (Πίνακας 9), τόσο η ριβαροξαμπάνη 20 mg όσο και η 10 mg ήταν ανώτερες από την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας. Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III της μελέτης Einstein Choice

Πληθυσμός της μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα N=1.127	ASA 100 mg μία φορά την ημέρα N=1.131
Μέση διάρκεια θεραπείας [διατεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη ΚΝΣ συστηματική εμβολή	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE ή σημαντική αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη <10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (ονομαστικό)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (ονομαστικό)

Εκτός από το πρόγραμμα φάσης III EINSTEIN, διεξήχθη μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XALIA) με κεντρική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων VTE, των σοβαρών αιμορραγιών και των θανάτων. 5.142 ασθενείς με οξεία DVT συμμετείχαν στη μελέτη για να διερευνηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την τυπική αντιπηκτική θεραπεία στην κλινική πρακτική. Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας, υποτροπιάζουσας VTE και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Χρησιμοποιήθηκε μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση προδιάθεσης για την προσαρμογή των μετρημένων διαφορών στην αρχική κατάσταση, αλλά παρά ταύτα, οι υπολειπόμενες συγχυτικές παράμετροι ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι προσαρμοσμένοι HR που συγκρίνουν τη ριβαροξαμπάνη και την τυπική θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, υποτροπιάζουσα VTE και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα στην κλινική πρακτική είναι συνεπή με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας σε αυτή την ένδειξη.

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μετά την έγκριση, σε περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη της DVT και της PE. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματικά/κλινικά εμφανή συμβάντα VTE/θρομβοεμβολής που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμαίνονταν από 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) για τη Γερμανία. Αιμορραγίες που οδήγησαν σε νοσηλεία εμφανίστηκαν με συχνότητα περιστατικών ανά 100 ασθενείς-έτη 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) για ουρογεννητική αιμορραγία και 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς με υψηλού κινδύνου τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων, που χρηματοδοτήθηκε από ερευνητές, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, που είχαν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και παρουσίαζαν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές εξετάσεις: αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την εγγραφή 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού επεισοδίων μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 20 mg ριβαροξαμπάνης (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 mL/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάματα εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Δεν αναφέρθηκαν συμβάματα σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη.

Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλάξει την εταιρεία από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιά).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται γρήγορα με μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) που εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα.

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η βιοδιαθεσιμότητα από στόματος είναι υψηλή (80-100%) για τη δόση των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής έχει νηστέψει ή έχει φάει. Η λήψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης ρστις δόσεις των 2,5 mg και 10 mg. Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα ριβαροξαμπάνη 2,5 mg και 10 mg μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική έως περίπου 15 mg μία φορά την ημέρα. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση περιορισμένη από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με την αύξηση της δόσης. Αυτό είναι πιο έντονο σε κατάσταση νηστείας παρά σε κατάσταση μετά το φαγητό. Η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια με διατομεακή μεταβλητότητα (CV%) που κυμαίνεται από 30% έως 40%, εκτός από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και την επόμενη ημέρα, όταν η μεταβλητότητα στην έκθεση είναι υψηλή (70%).

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σημείο απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και C_{max} σε σύγκριση με το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα, όταν η κοκκώδης ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η έκθεση μειώνεται περαιτέρω όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου ή στο ανερχόμενο κόλον. Επομένως, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης στο άπω τμήμα του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

Η βιοϊσοδυναμία αποδείχθηκε για το στοματικό διαλυόμενο σκεύασμα σε σύγκριση με το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα στη δόση των 10 mg σε κατάσταση νηστείας, καθώς και για τη δόση των 20 mg σε κατάσταση σίτισης.

Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, περίπου 92% έως 95%, με την αλβουμίνη του ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό πρόσδεσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Από τη χορηγούμενη δόση ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ήμισυ να αποβάλλεται από τα νεφρά και το άλλο ήμισυ να αποβάλλεται από τα κόπρανα. Το τελευταίο 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω των μηχανισμών CYP3A4, CYP2J2 και CYP-ανεξάρτητων μηχανισμών. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του μορφολινικού τμήματος και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών είναι οι κύριες θέσεις βιομετασχηματισμού. Με βάση *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι υπόστρωμα των μεταφορικών πρωτεϊνών P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού).

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς να υπάρχουν σημαντικοί ή ενεργοί κυκλοφορούντες μεταβολίτες. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά από στοματική χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης

από το πλάσμα συμβαίνει με τελικούς χρόνους ημιζωής 5 έως 9 ωρών σε νεαρά άτομα και με τελικούς χρόνους ημιζωής 11 έως 13 ωρών σε ηλικιωμένα άτομα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

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

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Τα ακραία σωματικά βάρη (< 50 kg ή < 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ ασθενών καυκάσιων, αφροαμερικανών, ισπανόφωνων, ιαπώνων ή κινεζών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

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

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

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη που συσχετίζεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε μέσω μετρήσεων της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές αντίστοιχα σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά 1,3, 2,2 και 2,4 φορές αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοκαθαίρομενη.

Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη της VTE 10 mg μία φορά την ημέρα, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης) ήταν 101 (7 - 273) και 14 (4 - 51) mcg/l, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων PD τελικών σημείων (αναστολή του παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση ενός ευρέος φάσματος δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα με ένα μοντέλο $E_{(max)}$. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής τομής περιέγραψε γενικά καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Neoplastin PT, η βασική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 δευτερόλεπτα/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στις φάσεις II και III ήταν συνεπή με τα δεδομένα που καθορίστηκαν σε υγιείς ασθενείς. Στους ασθενείς, ο βασικός παράγοντας Xa και το PT επηρεάστηκαν από τη χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα να υπάρχει διαφορά στην κλίση συγκέντρωσης-PT μεταξύ της ημέρας μετά τη χειρουργική επέμβαση και της σταθερής κατάστασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί στην ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της VTE σε παιδιά και εφήβους έως 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανέναν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γενετοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης οφείλονταν κυρίως στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή τοξικότητα (απώλεια μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλές ανοιχτόχρωμες κηλίδες στο ήπαρ) και αυξημένη συχνότητα κοινών δυσπλασιών καθώς και αλλαγές στον πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Ποβιδόνη K30
Μακρογλυκερόλη υδροξυστεατικό
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Σουκραλόζη
Μαλτοδεξτρίνη
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου
Αρωματικό μέντας
Τριαιθυλο κιτρινό

Γλυκερόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα συσκευάζεται σε συσκευασία 4 στρωμάτων (δηλ. χαρτί/PET/Alu/PE-φακελίσκος)

Μέγεθος συσκευασίας

10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 15 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 0,188 mg μακρογλυκερόλης υδροξυστεατικό, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Ανοιχτό κόκκινο, ορθογώνιο, λεπτό υμένιο που διαλύεται στο στόμα. Κάθε υμένιο έχει διαστάσεις περίπου 28 x 30 mm και *πάχος 0,080 mm*.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες. (Βλέπε παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, η οποία είναι και η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με Svariya πρέπει να συνεχίζεται μακροπρόθεσμα, υπό την προϋπόθεση ότι τα οφέλη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής υπερτερούν του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει το Svariya αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί την ίδια ημέρα για να αντισταθμιστεί η παραλειπόμενη δόση.

Θεραπεία της DVT, θεραπεία της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας DVT ή PE είναι 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE.

Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα βραχείας διάρκειας θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) σε ασθενείς με DVT ή PE που προκλήθηκε από σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα μακρύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με προκληθείσα DVT ή PE που δεν σχετίζεται με σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου, μη προκληθείσα DVT ή PE ή ιστορικό επαναλαμβανόμενης DVT ή PE.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE (μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής της DVT ή της PE θεωρείται υψηλός, όπως σε ασθενείς με επιπλοκές συννοσηρότητας ή σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει υποτροπή της DVT ή της PE κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης πρόληψης με Svariya 10 mg μία φορά την ημέρα, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονικό διάστημα	Δοσολογικό σχήμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg
	Ημέρα 22 και μετά	20 mg μία φορά την ημέρα	20 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE	10 mg μία φορά την ημέρα ή 20 mg μία φορά την ημέρα	10 mg ή 20 mg

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με 15 mg δύο φορές την ημέρα (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya για να εξασφαλίσει την πρόσληψη 30 mg Svariya ανά ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα δύο δισκία των 15 mg. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την κανονική πρόσληψη 15 mg δύο φορές την ημέρα, όπως συνιστάται την επόμενη ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης της θεραπείας με μία δόση την ημέρα, ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με τη λήψη μίας δόσης την ημέρα, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αντισταθμιστεί η παραλειπόμενη δόση.

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

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

- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg: συνιστάται μία δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο: συνιστάται μία δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg.

Το βάρος ενός παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί η διατήρηση της θεραπευτικής δόσης. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται με βάση μόνο τις μεταβολές του σωματικού βάρους.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί έως και 12 μήνες, όταν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν τη μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνέχισης της θεραπείας μετά από 3 μήνες πρέπει να αξιολογείται σε ατομική βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο επανεμφάνισης θρόμβωσης σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας.

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

Μετάβαση από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) σε Svariya

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακοπεί και η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει όταν ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR) είναι $\leq 3,0$.
- Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες και θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακοπεί και η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει όταν ο INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από VKA σε Svariya, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη Svariya. Ο INR δεν είναι έγκυρος για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Svariya και, ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. ενότητα 4.5).

Μετάβαση από το Svariya σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής δράσης κατά τη μετάβαση από το Svariya σε VKA. Πρέπει να εξασφαλίζεται συνεχής επαρκής αντιπηκτική δράση κατά τη μετάβαση σε εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Svariya μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του INR. Σε ασθενείς που μετατρέπονται από Svariya σε VKA, το VKA πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$. Κατά τις δύο πρώτες ημέρες της περιόδου μετάβασης, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δόση του VKA, ακολουθούμενη από τη δόση του VKA, σύμφωνα με τις οδηγίες της δοκιμής INR. Ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Svariya και VKA, η δοκιμή INR δεν πρέπει να πραγματοποιείται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση Svariya. Μόλις διακοπεί η χορήγηση Svariya, η δοκιμή INR μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα παιδιά που μετατρέπονται από Svariya σε VKA πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη Svariya για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση VKA. Μετά από 2 ημέρες ταυτόχρονης χορήγησης, πρέπει να μετρηθεί το INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση Svariya. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση Svariya και VKA να συνεχιστεί έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$. Μόλις διακοπεί η χορήγηση του Svariya, η μέτρηση του INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Svariya

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε τη χορήγηση του παρεντερικού αντιπηκτικού και ξεκινήστε τη χορήγηση του Svariya 0 έως 2 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ώρα της επόμενης χορήγησης του παρεντερικού φαρμάκου

(π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά τη διακοπή της συνεχούς χορήγησης ενός παρεντερικού φαρμάκου (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Μετάβαση από Svariya σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Διακόψτε τη χορήγηση του Svariya και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση Svariya.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες:

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Επομένως, το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης $<< 15$ ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

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

- Για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της DVT, τη θεραπεία της PE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης από 20 mg μία φορά την ημέρα σε 15 mg μία φορά την ημέρα, εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου υποτροπιάζουσας DVT και PE. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).
Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης από τη συνιστώμενη δόση.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός:

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m²): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και τα περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²): Το Svariya δεν συνιστάται, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Svariya αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος

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

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

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η θεραπεία με Svariya μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς που ενδέχεται να χρειαστούν καρδιομετατροπή.

Για καρδιομετατροπή με καθοδήγηση από διαοισοφαγικό ηχοκαρδιογράφημα (TEE) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αντιπηκτικά, η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή, προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική δράση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Για όλους τους ασθενείς, πριν από την καρδιομετατροπή πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής έχει λάβει το Svariya σύμφωνα με τη συνταγή. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία επέμβαση) με τοποθέτηση στεντ

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη μειωμένη δόση των 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (ή 10 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια [κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min]) επιπλέον ενός αναστολέα P2Y12 για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που απαιτούν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί στην ένδειξη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε παιδιά κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE.

Τρόπος χορήγησης

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya 15 mg προορίζονται για από στόματος χρήση και πρέπει να λαμβάνονται με τροφή και με ή χωρίς νερό (βλ. παράγραφο 5.2). Το υμένιο πρέπει να αφήνεται να διαλυθεί στο στόμα του ασθενούς πριν καταπιωθεί με σάλιο.

- Για να ανοίξετε τον φακελίσκο, πρέπει να το κρατήσετε με την κοντύτερη πλευρά προς τα πάνω, η οποία είναι σημειωμένη με ένα βέλος.
- Στη συνέχεια, ο φακελίσκος πρέπει να ανοιχτεί ξεκολλώντας απαλά τα δύο μέρη στο σημείο που υποδεικνύεται με το βέλος. Κάθε μέρος πρέπει να κρατηθεί μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χρησιμοποιώντας το ένα χέρι για κάθε μέρος.
- Και τα δύο μέρη του φακελίσκου πρέπει να σχιστούν σε αντίθετες κατευθύνσεις μέχρι να διαχωριστούν πλήρως. Η μεμβράνη που διαλύεται στο στόμα θα είναι εκτεθειμένη και θα βρίσκεται σε ένα από τα μισά του φακελίσκου.
- Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να αφαιρεθεί από το ν φακελίσκο φακελάκι με στεγνά δάχτυλα και να τοποθετηθεί απευθείας στη γλώσσα. Το στόμα του ασθενούς πρέπει να είναι άδειο. Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ανοιχτεί ο φακελίσκος .

Σημαντικό: Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα δεν πρέπει να χειρίζεται με βρεγμένα χέρια.

4.3 Αντενδείξεις

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

Κλινικά σημαντική ενεργή αιμορραγία.

Βλάβη ή πάθηση, εάν θεωρείται ότι ενέχει σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη γαστρεντερική έλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων

με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατο εγκεφαλικό ή σπονδυλικό τραύμα, πρόσφατη εγκεφαλική, σπονδυλική ή οφθαλμική χειρουργική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστές ή υποψιαζόμενες οισοφαγικές κιστώδεις φλέβες, αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σημαντικές ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

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

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την πρακτική της αντιπηκτικής αγωγής.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Svariya πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η χρήση με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση Svariya πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (δηλ. ρινορραγία, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κοιλικής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο.

Αρκετές υποομάδες ασθενών, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης που μετρώνται με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία αντι-παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμα σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $\ll 30$ ml/min) τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (κατά μέσο όρο 1,6 φορές), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Svariya πρέπει να

χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης << 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Svariya δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Η χρήση του Svariya δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά αζόλης (όπως κετοконаζόλη, ιτραконаζόλη, βορικοναζόλη και ποσαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp και, ως εκ τούτου, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό (κατά μέσο όρο 2,6 φορές), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για παιδιά που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική αγωγή με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs). Για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί η δυνατότητα κατάλληλης προφυλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι αιμορραγικοί παράγοντες κινδύνου

Όπως και με άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπή δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- ανεξέλεγκτη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλες γαστρεντερικές παθήσεις χωρίς ενεργό έλκος που ενδέχεται να οδηγήσουν σε αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο ενδέχεται να διατρέχουν ταυτόχρονα υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, την αντικαρκινική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπή.

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

Ασθενείς με τεχνητές βαλβίδες

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

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα Άμεσα δρώντα από Στόματος Αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένου της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα, για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα

αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επαναλαμβανόμενων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ
Κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τέτοιους ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικής ισχαιμικής προσβολής (TIA).

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Svariya δεν συνιστάται ως εναλλακτική λύση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Σπονδυλική/επισκληρίδιο αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (σπονδυλική/επισκληρίδιο αναισθησία) ή σπονδυλική/επισκληρίδιο παρακέντηση, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης επισκληριδίου ή σπονδυλικού αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληριδίων καθετήρων ή τη ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή σπονδυλική παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική βλάβη, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική επέμβαση, ο ιατρός πρέπει να σταθμίσει το πιθανό όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντιπηκτικά για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση 15 mg ριβαροξαμπάνης σε αυτές τις περιπτώσεις.

Για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληριδίου/σπονδυλικής) αναισθησίας ή σπονδυλικής παρακέντησης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα ή η οσφυϊκή παρακέντηση πραγματοποιούνται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με την επείγουσα ανάγκη μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και με βάση τα γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 2 φορές ο χρόνος ημιζωής, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά την τελευταία χορήγηση ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά που λαμβάνουν Svariya. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη χορήγηση ριβαροξαμπάνης και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

Συστάσεις δοσολογίας πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργικές επεμβάσεις

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση του Svariya 15 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με την επείγουσα ανάγκη της επέμβασης.

Η χορήγηση του Svariya πρέπει να ξαναρχίσει το συντομότερο δυνατό μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του συνδρόμου DRESS, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετα-εμπορικής παρακολούθησης σε σχέση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις στις αρχές της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. εξάπλωση, έντονο και/ή με φουσκάλες) ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες των βλεννογόνων.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Η μακρογλυκερόλη υδροξυστεράτη μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός αλληλεπίδρασης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα παρακάτω δεδομένα αλληλεπίδρασης προέρχονται από μελέτες σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς CYP3A4 και P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε 2,6-πλάσια / 2,5-πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,7-πλάσια / 1,6-πλάσια αύξηση της μέσης C_{max} , με σημαντικές αυξήσεις των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, η χρήση του Svariya δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά αζολίου όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και του P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες που αναστέλλουν έντονα μόνο μία από τις οδούς αποβολής της ριβαροξαμπάνης, είτε το CYP3A4 είτε το P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, που θεωρείται ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε 1,5-πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,4-πλάσια αύξηση της $C_{(max)}$. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μέτρια το CYP3A4 και το P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε 1,8-πλάσια αύξηση της μέσης AUC και 1,6-πλάσια αύξηση της C_{max} της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε 2,0 φορές αύξηση της μέσης AUC και 1,6 φορές αύξηση της $C_{(max)}$ της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), που θεωρείται μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε 1,4 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,3 φορές αύξηση της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με τη φλουκοναζόλη πιθανόν δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων κλινικών δεδομένων που είναι διαθέσιμα για τη δρονεδαρόνη, η ταυτόχρονη χορήγηση με ριβαροξαμπάνη πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα αντιπηκτικά (βλ. ενότητες 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του χρόνου αιμορραγίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Ωστόσο, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 500 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Η κλοπιδογρέλη (δόση φόρτωσης 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση του χρόνου αιμορραγίας σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, P-σελεκτίνης ή υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ

(συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, επειδή αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα SSRI ή SNRI, λόγω της αναφερόμενης επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Κατά τη ταυτόχρονη χρήση στο κλινικό πρόγραμμα με ριβαροξαμπάνη, παρατηρήθηκαν αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σημαντικής ή μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε τον χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από το αθροιστικό αποτέλεσμα (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως 12), ενώ οι επιδράσεις στον aPTT, την αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν επιθυμείται η εξέταση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετατροπής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αντι-δραστηριότητα του παράγοντα Χα, το PiCT και το HepTest, καθώς αυτές οι εξετάσεις δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση βαρφαρίνης, όλες οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντανάκλασαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν επιθυμείτε να ελέγξετε τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετατροπής, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη μέτρηση INR στο *C_{ελάχιστο}* της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη ριβαροξαμπάνης), καθώς αυτή η δοκιμή επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο. Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς CYP3A4

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μείωση κατά περίπου 50% της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλη μείωση των φαρμακοδυναμικών του επιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα του P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και του P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει ούτε επαγωγεί σημαντικές ισομορφές του CYP, όπως το CYP3A4.

Εργαστηριακές παράμετροι

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανής αναπαραγωγικής τοξικότητας, του εγγενούς κινδύνου αιμορραγίας και των ενδείξεων ότι η ριβαροξαμπάνη διαπερνά τον πλακούντα, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνης.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η ριβαροξαμπάνη απ εκκρίνεται στο γάλα. Επομένως, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με ριβαροξαμπάνη σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σχετικά με τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Svariya έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: ασυνήθιστη) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8).

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ενδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γό	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της VTE σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (DVT), της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και μετά: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE σε νεογνά που γεννήθηκαν στον προβλεπόμενο χρόνο και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη έκθεσης παρόμοιας με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT με 20 mg ριβαροξαμπάνη μία φορά την ημέρα	12
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντίστοιχα, σε συνδυασμό με ASA ή ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg σε συνδυασμό με ASA ή 10 mg μόνο του	47
	3.256	5 mg σε συνδυασμό με με ASA	42 μήνες

*Ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης

**Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνης ήταν αιμορραγίες (βλ. **παράγραφο** 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν ρινορραγία (4,5 %) και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (3,8 %).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνης σε ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιά

Ενδείξεις	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γό	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE σε νεογνά τελειόμηνα και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνης, όλα τα αιμορραγικά συμβάματα συλλέγονται, αναφέρονται και αξιολογούνται.

** Στη μελέτη COMPASS, η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας είναι χαμηλή, καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών

*** Εφαρμόστηκε επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων.

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Svariya σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς είναι συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνων (σε MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

μη συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Συχνές	Σπάνιες	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του			

εργαστηριακών παραμέτρων)	αριθμού των αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Διαταραχές του οφθαλμού				
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου				
Επισταξία, αιμόπτυση			Ήωσινοφιλική πνευμονία	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηρό στόμα			
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αύξηση των τρανσαμινασών	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάσης στο αίμα ^A , αυξημένη GGT ^A	Ίκτερος, αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολοστάση, ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				

Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens- Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος σε άκρο ^A	Αίμαρθρο	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος δευτερογενές σε αιμορραγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αύξησης της κρεατινίνης αύξηση, αύξηση ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτερογενής σε αιμορραγία επαρκή για να προκαλέσει υποαιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωση και αστενία)	Αδιαθεσία (συμπεριλαμβανομένης της αδιαθεσίας)	Τοπικό οίδημα ^A		
Διερευνήσεις				
	Αύξηση της LDH ^A , αύξηση της λιπάσης ^A , αύξηση της αμυλάσης ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Μετεγχειρητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και της αιμορραγίας του τραύματος) θλάση, έκκριση πληγής ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^C		

A: παρατηρείται στην πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

B: παρατηρείται στη θεραπεία της DVT, της PE και στην πρόληψη της υποτροπής, καθώς είναι πολύ συχνή σε γυναίκες < 55 ετών

C: παρατηρήθηκε ως ασυνήθιστο στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

*Σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση για τη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Svariya μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή εμφανής αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετααιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την τοποθεσία και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (δηλ. επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία μπορεί να ενταθεί και/ή να παραταθεί.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές δευτερογενείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά, για το Svariya. Επομένως, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε ασθενή που λαμβάνει αντιπηκτικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο ανοικτές μελέτες φάσης II και μία μελέτη φάσης III με ενεργό σύγκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα ασφάλειας ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του συγκριτικού φαρμάκου στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα 412 παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπώς σε όλες τις υποομάδες ηλικίας, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, πονοκέφαλος (πολύ συχνός, 16,7%), πυρετός (πολύ συχνός, 11,7%), επίσταξη (πολύ συχνή, 11,2%), έμετος (πολύ συχνός, 10,7%), ταχυκαρδία (συχνή, 1,5%), αύξηση της χολερυθρίνης (συχνή, 1,5%) και αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (ασυνήθιστη, 0,7%) αναφέρθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σύμφωνα με τον ενήλικο πληθυσμό, η μνημορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6% (συχνή) των εφήβων θηλυκών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία, όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στον ενήλικο πληθυσμό, ήταν συχνή (4,6%) στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα.

Αναφορά υποψιών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

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

Ένας ειδικός αναστροφικός παράγοντας (ανδεξανέτ άλφα) που αντιδρά στη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης είναι διαθέσιμος για ενήλικες, αλλά δεν έχει καθιερωθεί σε παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανδεξανέτ άλφα).

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί ή η θεραπεία να διακοπεί, ανάλογα με την περίπτωση. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημιζωής περίπου 5 έως 13 ώρες σε ενήλικες. Ο χρόνος ημιζωής σε παιδιά, όπως εκτιμάται με τη χρήση μοντέλων φαρμακοκινητικής πληθυσμού (popPK), είναι μικρότερος (βλ. παράγραφο 5.2). Η διαχείριση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη σοβαρότητα και την τοποθεσία της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη συμπτωματική αγωγή, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επισταξία), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αντικατάσταση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, προϊόντα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετική αναιμία ή διαταραχή της πήξης) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα παραπάνω μέτρα, θα πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού αναστολέα του παράγοντα Χα (ανδεξανέτ άλφα), ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, είτε ενός ειδικού προθρομβωτικού παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), ενεργοποιημένο συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Η επαναχορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa πρέπει να εξετάζεται και να τιτλοδοτείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην περιοχή, σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα διαβούλευσης με ειδικό στην πήξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καμία εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει επιστημονική αιτιολόγηση για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση της συστηματικής αιμοστατικής δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής πρόσδεσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν αναμένεται η ριβαροξαμπάνη να είναι αιμοκαθαιρόμενη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αντιθρομβωτικά φάρμακα, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας άκρως εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό της αλυσιδωτής αντίδρασης της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τόσο τον σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει αποδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ανθρώπους παρατηρήθηκε αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ανάλογα με τη δόση. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη ανάλογα με τη δόση, με στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (η τιμή r ισούται με 0,98) εάν για τη δοκιμασία χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη. Άλλα αντιδραστήρια θα έδιναν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ανάγνωση του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, επειδή το INR είναι βαθμονομημένο και επικυρωμένο μόνο για κουμαρίνες και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άλλα αντιπηκτικά.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της DVT και της PE και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για τον PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα (δηλ. κατά τη στιγμή της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα κυμαίνονταν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο ελάχιστο (8 - 16 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) τα 5/95 εκατοστημόρια για 15 mg δύο φορές την ημέρα κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για 20 mg μία φορά την ημέρα (18 - 30 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.

Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για το PT (Νεοπλαστίνη) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα (δηλ. κατά τη στιγμή της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg μία φορά την ημέρα κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg μία φορά την ημέρα κυμάνθηκαν από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο ελάχιστο (16 - 36 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg μία φορά την ημέρα κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg μία φορά την ημέρα κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

Σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη σχετικά με την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιείς ενήλικες (n=22), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) δύο διαφορετικών τύπων PCC, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνη PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο εντός 30 λεπτών, σε σύγκριση με μειώσεις περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Αντίθετα, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή των αλλαγών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης σε σύγκριση με το PCC 4 παραγόντων (βλ. ενότητα 4.9).

Ο ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το HepTest επίσης παρατείνονται ανάλογα με τη δόση, ωστόσο δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στη κλινική ρουτίνα.

Ωστόσο, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες αντι-παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), η aPTT και η δοκιμασία αντι-Χα (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ της αντι-Χα και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να εμφανιστούν μεμονωμένες αποκλίσεις με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Χα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής αγωγής με ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν

με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες αντι-παράγοντα Χα σε mcg/L (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά). Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Χα χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά. Δεν έχει καθοριστεί κατώτατο όριο για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Το κλινικό πρόγραμμα για τη ριβαροξαμπή σχεδιάστηκε με σκοπό να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπής στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Στη βασική διπλά τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς έλαβαν είτε 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) είτε βαρφαρίνη σε δόση που τιτλοδοτήθηκε σε στόχο INR 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο μέσος χρόνος θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες. Το 34,9% των ασθενών έλαβε ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 11,4% έλαβε αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Η ριβαροξαμπή δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης ως προς τον πρωτεύοντα σύνθετο τελικό δείκτη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εμφανίστηκε σε 188 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπή (1,71% ετησίως) και σε 241 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,16% ετησίως) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με το ITT, πρωτογενή συμβάντα εμφανίστηκαν σε 269 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπή (2,12% ετησίως) και σε 306 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη (2,42% ετησίως) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; $P = 0,117$ για ανωτερότητα). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως εξετάστηκαν με ιεραρχική σειρά στην ανάλυση ITT, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Μεταξύ των ασθενών της ομάδας βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο το 55% του χρόνου (διάμεσος, 58%; ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 43 έως 71). Η επίδραση του ριβαροξαμπή δεν διέφερε μεταξύ των επιπέδων TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) των κέντρων στα τεταρτημόρια ίσου μεγέθους ($P = 0,74$ για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο λόγος κινδύνου (HR) με ριβαροξαμπή έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά και μη σημαντικά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη φάση III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Αναλύσεις ITT της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπή 20 mg μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια) Ποσοστό συμβάντων (100 pt-yr)	Βαρφαρίνη τιτλοδοτούμενη σε INR στόχου 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Συχνότητα συμβάντων (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-τιμή, δοκιμή ανωτερότητας
Εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ και αγγειακός θάνατος	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ, αγγειακός θάνατος	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158

και έμφραγμα του μυοκαρδίου			
Εγκεφαλικό	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Εμφραγμα του μυοκαρδίου	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη φάση III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή ^{α)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια) Συχνότητα συμβάντων (100 pt-yr)	Βαρφαρίνη τιτλοδοτούμενη σε στόχο INR 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Συχνότητα συμβάντων (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-τιμή
Σημαντικά και μη σημαντικά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά συμβάματα	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Θάνατος λόγω αιμορραγίας*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Αιμορραγία σε κρίσιμα όργανα*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Ενδοκρανιακή αιμορραγία*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Μείωση αιμοσφαιρίνης*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ολικού αίματος*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Μη σοβαρά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

α) Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

* Ονομαστικά σημαντική

Εκτός από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF, διεξήχθη μια προοπτική, μονού σκέλους, μετα-εγκριτική, μη επεμβατική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XANTUS) με κεντρική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των σοβαρών αιμορραγιών. 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή εντάχθηκαν στην μελέτη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην κλινική πρακτική. Η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 1,9 και η βαθμολογία HAS-BLED ήταν 2,0 στη μελέτη XANTUS, σε σύγκριση με μέση βαθμολογία CHADS₂ και HAS-BLED 3,5 και 2,8 αντίστοιχα στη μελέτη ROCKET AF. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 ασθενείς-έτη και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Αυτές οι παρατηρήσεις στην κλινική πρακτική συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για την εν λόγω ένδειξη.

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μετά την έγκριση, σε περισσότερους από 162.000 ασθενείς από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη συνταγογραφήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και

συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Ο ρυθμός εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) ανά 100 ασθενείς-έτη. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με συχνότητα περιστατικών ανά 100 ασθενείς-έτη 0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) για αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος και 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Διεξήχθη μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση καταληκτικού σημείου (X-VERT) σε 1504 ασθενείς (που δεν είχαν λάβει προηγούμενως αντιπηκτικά από του στόματος και είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που είχαν προγραμματιστεί για καρδιομετατροπή, προκειμένου να συγκριθεί η ριβαροξαμπή με VKA προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιημένη αναλογία 2:1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές καθοδηγούμενες από TEE (1-5 ημέρες προθεραπείας) ή συμβατική καρδιομετατροπή (τουλάχιστον τρεις εβδομάδες προθεραπείας). Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας (όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και καρδιαγγειακός θάνατος) εμφανίστηκε σε 5 (0,5%) ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15- 1,73; τροποποιημένος πληθυσμός ITT). Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντική αιμορραγία) εμφανίστηκε σε 6 (0,6%) και 4 (0,8%) ασθενείς στις ομάδες ριβαροξαμπάνης (n = 988) και VKA (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; πληθυσμός ασφάλειας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ριβαροξαμπή και VKA στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) σε 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση στεντ για πρωτοπαθή αθηροσκληρωτική νόσο, με σκοπό τη σύγκριση της ασφάλειας δύο θεραπευτικών αγωγών με ριβαροξαμπή και μιας θεραπευτικής αγωγής με VKA. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIA.

Η ομάδα 1 έλαβε 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) συν αναστολέα P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα συν DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή 75 mg κλοπιδογρέλη [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες, ακολουθούμενη από 15 mg ριβαροξαμπάνης (ή 10 mg για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) μία φορά την ημέρα συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε VKA προσαρμοσμένη στη δόση συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες, ακολουθούμενη από VKA προσαρμοσμένη στη δόση συν χαμηλή δόση ASA.

Ο πρωταρχικός τελικός δείκτης ασφάλειας, κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια, εμφανίστηκε σε 109 (15,7%), 117 (16,6%) και 167 (24,0%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; $p < 0,001$ και HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; $p < 0,001$, αντίστοιχα). Ο δευτερεύων τελικός δείκτης (σύνθετος καρδιαγγειακών επεισοδίων, καρδιαγγειακού θανάτου, MI ή εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9%), 36 (5,1%) και 36 (5,2%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα σχήματα ριβαροξαμπάνης έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών συμβάντων σε σύγκριση με το σχήμα VKA σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση στεντ.

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

Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας DVT και PE και στην πρόληψη της υποτροπής.

Πάνω από 12.800 ασθενείς μελετήθηκαν σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπλέον πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως 21 μήνες.

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

Για την αρχική θεραπεία 3 εβδομάδων της οξείας DVT χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

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

Για την αρχική θεραπεία της οξείας PE χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

Τόσο στη μελέτη Einstein DVT όσο και στη μελέτη Einstein PE, το σχήμα θεραπείας σύγκρισης συνίστατο σε χορήγηση ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης K έως ότου ο PT/INR έφτανε στο θεραπευτικό εύρος ($\geq 2,0$). Η θεραπεία συνεχίστηκε με προσαρμογή της δόσης του ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ώστε να διατηρηθούν οι τιμές PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, 1.197 ασθενείς με DVT ή PE μελετήθηκαν για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή, ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Το 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τα ίδια προκαθορισμένα πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Το πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE. Το δευτερογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT, της μη θανατηφόρας PE και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική DVT και/ή PE που ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες θεραπείας με αντιπηκτικά μελετήθηκαν για την πρόληψη θανατηφόρας PE ή μη θανατηφόρας συμπτωματικής υποτροπιάζουσας DVT ή PE. Ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη θεραπευτική δόση αντιπηκτικών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 12 μήνες, ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του κάθε ασθενούς (μέση τιμή: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα και η ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ μία φορά την ημέρα. Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη από την ενοξαπαρίνη/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή μη κατωτερότητας); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (δοκιμή ανωτερότητας)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή $p=0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών και το 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) στο κέντρο στα τρίτα ίσης μεγέθους και της συχνότητας της

επαναλαμβανόμενης VTE (P=0,932 για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και για το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III Einstein DVT

Πληθυσμός μελέτης	3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία θρόμβωση βαθιάς φλέβας	
	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας		
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική PE και DVT	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8%)	20 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

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

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη από την ενοξαπαρίνη/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας (p=0,0026 (δοκιμή μη κατωτερότητας); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενής τελικός δείκτης αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% CI: 0,633 - 1,139), ονομαστική τιμή p= 0,275). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και το 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου όρου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) στα τρίτη μέγεθος τρίτη και της συχνότητας εμφάνισης επαναλαμβανόμενης VTE () (p=0,082 για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωταρχικού αποτελέσματος ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά σημαντικά μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η συχνότητα εμφάνισης του δευτερεύοντος αποτελέσματος ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε ριβαροξαμπάνη (1,1% (26/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ενοξαπαρίνη/VKA (2,2% (52/2405)), με HR 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική PE	
	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Δόση και διάρκεια θεραπείας		
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)

Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Συμπτωματική PE και DVT	0	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	249 (10,3%)	274
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1%)	52 (2,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Διενεργήθηκε προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την συγκεντρωτική ανάλυση της φάσης III Einstein DVT και Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT ή PE	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{b)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Συμπτωματική PE και DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0%)	72 (1,7%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) της συγκεντρωτικής ανάλυσης αναφέρθηκε με HR 0,771 ((95% CI: 0,614 - 0,967), ονομαστική τιμή $p = 0,0244$).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα πρωτογενή και δευτερεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Όσον αφορά το πρωτογενές αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια), παρατηρήθηκε μη σημαντική αριθμητικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνη μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Πληθυσμός της μελέτης	1.197 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{a)} 6 ή 12 μήνες Εικονικό φάρμακο

	N=602	6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	5 (0,8%)	31
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου η PE δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0 (0,0)
Κλινικά σημαντικά μη σοβαρά αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα

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

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10), τόσο η ριβαροξαμπάνη 20 mg όσο και η 10 mg ήταν ανώτερες από την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας. Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III της μελέτης Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα N=1.127	ASA 100 mg μία φορά την ημέρα N=1.131
Μέση διάρκεια θεραπείας [διατεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη ΚΝΣ συστηματική εμβολή	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE ή σημαντική αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα έναντι ASA 100 mg μία φορά την ημέρα; HR=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (ονομαστικό)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (ονομαστικό)

Εκτός από το πρόγραμμα φάσης III EINSTEIN, διεξήχθη μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XALIA) με κεντρική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων VTE, των σοβαρών αιμορραγιών και των θανάτων. 5.142 ασθενείς με οξεία DVT συμμετείχαν στη μελέτη για να διερευνηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την τυπική αντιπηκτική θεραπεία στην κλινική πρακτική.

Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας, υποτροπιάζουσας VTE και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Χρησιμοποιήθηκε μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση προδιάθεσης για την προσαρμογή των μετρημένων διαφορών στην αρχική κατάσταση, αλλά παρά ταύτα, οι υπολειπόμενες συγχυτικές παράμετροι ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι προσαρμοσμένοι HR που συγκρίνουν τη ριβαροξαμπάνη και την τυπική θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, υποτροπιάζουσα VTE και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα.

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

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μετά την έγκριση, σε περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, τη ριβαροξαμπάνη συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη της DVT και της PE. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματικά/κλινικά εμφανή συμβάντα VTE/θρομβοεμβολής που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμαίνονταν από 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) στη Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) για ουρογεννητική αιμορραγία και 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συνολικά 727 παιδιά με επιβεβαιωμένη οξεία VTE, εκ των οποίων τα 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες. Η δοσολογία προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος σε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία κάτω των 18 ετών είχε ως αποτέλεσμα έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με DVT που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα, όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη φάσης III EINSTEIN Junior ήταν μια τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία VTE.

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

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

Η VTE προκλήθηκε από επίμονους, παροδικούς ή και επίμονους και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6%) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξη για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε δόσεις ριβαροξαμπάνης προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος είτε φάρμακα της ομάδας σύγκρισης (ηπαρίνες, VKA) για μια κύρια περίοδο θεραπείας 3 μηνών (1 μήνας για παιδιά ηλικίας < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση με τη μέθοδο « », η οποία είχε πραγματοποιηθεί κατά την έναρξη της μελέτης, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί σε αυτό το σημείο ή, κατά την κρίση του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά ηλικίας < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE. Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός σοβαρής αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη σοβαρής αιμορραγίας (CRNMB). Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αξιολογήθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή που δεν γνώριζε την κατανομή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Επαναλαμβανόμενες VTE εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 5 από τους 165 ασθενείς. Ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από τους 329 ασθενείς (3%) που έλαβαν ριβαροξαμπάνη και σε 3 από τους 162 ασθενείς (1,9%) που έλαβαν το φάρμακο σύγκρισης. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική επαναλαμβανόμενη VTE συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 7 από τους 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβικού φορτίου σε επαναληπτική απεικόνιση παρατηρήθηκε σε 128 από τους 335 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 43 από τους 165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρχαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8%) παιδιά στην ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

Συμβάν	Ριβαροξαμπάνη N=335*	Σύγκριση N=165*
Επαναλαμβανόμενη VTE (πρωτογενής έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + ασυμπτωματική επιδείνωση σε επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία αλλαγή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Ομαλοποίηση σε επαναληπτική απεικόνιση	1 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	4 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + σοβαρή αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

*FAS= πλήρες σύνολο ανάλυσης, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν

Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	Σύγκριση N=162*
Σύνθετο: Σοβαρή αιμορραγία + CRNMB (πρωτογενές αποτέλεσμα ασφάλειας αποτέλεσμα)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Σοβαρή αιμορραγία	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που προέκυψε κατά τη διάρκεια της θεραπείας	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με VTE και του ενήλικου πληθυσμού με DVT/PE, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδιατρικό πληθυσμό με VTE σε σύγκριση με τον ενήλικα πληθυσμό με DVT/PE.

Ασθενείς με υψηλού κινδύνου τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση των τελικών σημείων, που χρηματοδοτήθηκε από ερευνητές, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, που είχαν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και παρουσίαζαν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την εγγραφή 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού επεισοδίων μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης (CrCl) < 50 mL/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάματα εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη ριβαροζάμπη (4 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Δεν αναφέρθηκαν συμβάματα σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροζάμπης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιά).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που έχουν ληφθεί από ενήλικες.

Η ριβαροζάμπη απορροφάται γρήγορα, με μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2-4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα.

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η βιοδιαθεσιμότητα από στόματος είναι υψηλή (80-100%) για τη δόση των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής έχει νηστέψει ή έχει φάει. Η λήψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροζάμπης στις δόσεις των 2,5 mg και 10 mg.

Λόγω της μειωμένης απορρόφησης, προσδιορίστηκε βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα 66% για το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα των 20 mg σε συνθήκες νηστείας. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκε αύξηση της μέσης AUC κατά 39% σε σύγκριση με τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα σε συνθήκες νηστείας, υποδηλώνοντας σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Η ριβαροξαμπάνη 15 mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική έως περίπου 15 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg έδειξαν αναλογικότητα της δόσης. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση περιορισμένη από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση.

Η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διατομεακή μεταβλητότητα (CV%) που κυμαίνεται από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σημείο απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και την C_{max} σε σύγκριση με το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα όταν η ριβαροξαμπάνη σε κόκκους απελευθερώνεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η έκθεση μειώνεται περαιτέρω όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου ή στο ανερχόμενο κόλον. Επομένως, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης στο άπω τμήμα του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

Η βιοϊσοδυναμία αποδείχθηκε για το σκεύασμα σε μορφή διαλυόμενης μεμβράνης σε σύγκριση με το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα στη δόση των 10 mg σε κατάσταση νηστείας, καθώς και για τη δόση των 20 mg σε κατάσταση σίτισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν υμένια διασπειρόμενο στο στόμα ριβαροξαμπάνης ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το γεύμα ή την πρόσληψη τροφής και με μια τυπική δόση υγρού για να εξασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά από στοματική χορήγηση ως υμένια διασπειρόμενο στο στόμα ή κόκκοι για πόσιμο εναιώρημα σε παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα και των κόκκων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, επομένως η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά είναι άγνωστη. Παρατηρήθηκε μείωση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας με την αύξηση της δόσης (σε mg/kg σωματικού βάρους), γεγονός που υποδηλώνει περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμη και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα 15 mg ριβαροξαμπάνης πρέπει να λαμβάνονται με τροφή ή με φαγητό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, περίπου 92% έως 95%, με την αλβουμίνη του ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό πρόσδεσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα *in vitro* δεδομένα δεν δείχνουν σχετικές διαφορές στη σύνδεση της ριβαροξαμπάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε παιδιά διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Το V_(ss) που εκτιμάται μέσω φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης σε παιδιά (ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά από από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 L για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Στους ενήλικες, περίπου τα 2/3 της χορηγούμενης δόσης ριβαροξαμπάνης υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ήμισυ να αποβάλλεται από τα νεφρά και το άλλο ήμισυ να αποβάλλεται από τα κόπρανα. Το τελευταίο 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω των μηχανισμών CYP3A4, CYP2J2 και CYP-ανεξάρτητων μηχανισμών. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του μορφολινικού τμήματος και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών είναι οι κύριες θέσεις βιομετασχηματισμού. Με βάση *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι

υπόστρωμα των μεταφορικών πρωτεϊνών P-gr (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού).

Η αμετάβλητη ριβαροξαμπή είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς να υπάρχουν σημαντικοί ή ενεργοί κυκλοφορούντες μεταβολίτες. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπή μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά από στοματική χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπής από το πλάσμα συμβαίνει με τελικούς χρόνους ημιζωής 5 έως 9 ωρών σε νεαρά άτομα και με τελικούς χρόνους ημιζωής 11 έως 13 ωρών σε ηλικιωμένα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ειδικό πληθυσμοί

Φύλο

Στους ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπή μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Στους ενήλικες, τα ακραία σωματικά βάρη (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπής στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Στα παιδιά, η δόση της ριβαροξαμπής χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν έδειξε σχετική επίδραση του υποβάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπή στα παιδιά.

Διαφυλετικές διαφορές

Στους ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ καυκάσιων, αφροαμερικανών, ισπανόφωνων, ιαπώνων ή κινέζων ασθενών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπής.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφυλετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπή μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός Ιαπωνίας και Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ενήλικες ασθενείς με κίρρωση και ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινομημένοι ως Child Pugh A) παρουσίασαν μόνο μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπής (αύξηση κατά 1,2 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπής), σχεδόν συγκρίσιμες με αυτές της αντίστοιχης ομάδας υγιών μαρτύρων. Σε ασθενείς με κίρρωση και μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινομημένοι ως Child Pugh B), η μέση AUC της ριβαροξαμπής αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η μη δεσμευμένη AUC αυξήθηκε 2,6 φορές. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή του rivaroxaban, παρόμοια με τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Η αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά 2,6 φορές σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε επίσης κατά 2,1 φορές. Οι ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήταν πιο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπή, με αποτέλεσμα μια πιο απότομη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT. Η ριβαροξαμπή αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπή που συσχετίζεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε μέσω μετρήσεων της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπής στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα αυξήθηκε κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές αντίστοιχα σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά 1,3, 2,2 και 2,4 φορές αντίστοιχα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπή δεν αναμένεται να είναι αιμοκαθαίρομενη.

Δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Η ριβαροξαμπή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπή για τη θεραπεία της οξείας DVT 20 mg μία φορά την ημέρα, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης) ήταν 215 (22 - 535) και 32 (6 - 239) mcg/L, αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία VTE που έλαβαν ριβαροξαμπή προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος, με αποτέλεσμα έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με DVT που έλαβαν δόση 20 mg μία φορά την ημέρα, οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90% διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσωπεύουν περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος όρος (90% διάστημα) των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπής σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα (mcg/L) ανά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
n.d.	N	12 - < 18 έτη	N	6 - < 12 ετών				
2,5-4 ώρες μετά	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 ώρες μετά	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
δύο φορές την ημέρα	N	6 - < 12 έτη	N	2 - < 6 έτη	N	0,5 - < 2 έτη		
2,5-4 ώρες μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 ώρες μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (δ.δ.-δ.δ.)		

t.i.d.	N	2 -< 6 έτη	N	Γέννηση - < 2 ετών	N	0,5 -< 2 έτη	N	Γέννηση - < 0,5 έτη
0,5-3 ώρες μετά	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 ώρες μετά	3	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)

o.d. = μία φορά την ημέρα, b.i.d. = δύο φορές την ημέρα, t.i.d. = τρεις φορές την ημέρα, n.c. = δεν υπολογίστηκε

Οι τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) αντικαταστάθηκαν από το 1/2 LLOQ για τον υπολογισμό των στατιστικών (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων PD τελικών σημείων (αναστολή του παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση ενός ευρέος φάσματος δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max} . Για το PT, το μοντέλο γραμμικής τομής περιέγραψε γενικά καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Neoplastin PT, το βασικό PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 δευτερόλεπτα/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στις Φάσεις II και III ήταν συνεπή με τα δεδομένα που καθορίστηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας από εφάπαξ δόση, φωτοτοξικότητας, γενετοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού και νεανικής τοξικότητας.

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης οφείλονταν κυρίως στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή τοξικότητα (απώλεια μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλές ανοιχτόχρωμες κηλίδες στο ήπαρ) και αυξημένη συχνότητα κοινών δυσπλασιών καθώς και αλλαγές στον πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στη μελέτη πριν και μετά τον τοκετό σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως 3 μηνών, ξεκινώντας από την 4η ημέρα μετά τον τοκετό, και έδειξε αύξηση της αιμορραγίας στην περιοχή γύρω από το νησί που δεν σχετίζεται με τη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοξικότητας σε συγκεκριμένους οργάνους-στόχους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη

Ποβιδόνη K30
Μακρογλυκερόλη υδροξυστεατικό
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Σουκραλόζη
Μαλτοδεξτρίνη
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου
Αρωματικό μέντας
Τριαιθυλο κιτρικό
Γλυκερόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την αποθήκευση

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε μεμβράνη που διαλύεται στο στόμα συσκευάζεται σε συσκευασία 4 στρωμάτων (δηλ. χαρτί/PET/Alu/PE-φακελίσκος)

Μέγεθος συσκευασίας

10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 20 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης.

Εκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 0,250 mg υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη, βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Ανοιχτό κόκκινο, ορθογώνιο, λεπτό υμένιο που διαλύεται στο στόμα. Κάθε υμένιο έχει διαστάσεις περίπου 28 x 40 mm και **πάχος 0,080 mm**.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (VT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΒΦΘ και PE σε ενήλικες. (Βλέπε παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, η οποία είναι και η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με Svariya πρέπει να συνεχίζεται μακροπρόθεσμα, υπό την προϋπόθεση ότι τα οφέλη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής υπερτερούν του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει το Svariya αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί την ίδια ημέρα για να αντισταθμιστεί η παραλειπόμενη δόση.

Θεραπεία της DVT, θεραπεία της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες
 Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας DVT ή PE είναι 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE.

Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα βραχείας διάρκειας θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) σε ασθενείς με DVT ή PE που προκλήθηκε από σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα). Θα πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα μακρύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με προκληθείσα DVT ή PE που δεν σχετίζεται με σημαντικούς παροδικούς παράγοντες κινδύνου, μη προκληθείσα DVT ή PE ή ιστορικό επαναλαμβανόμενης DVT ή PE.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE (μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπιάζουσας DVT ή PE θεωρείται υψηλός, όπως σε ασθενείς με επιπλοκές συννοσηρότητας ή που έχουν αναπτύξει υποτροπιάζουσα DVT ή PE κατά τη διάρκεια παρατεταμένης πρόληψης με Svariya 10 mg μία φορά την ημέρα, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονικό διάστημα	Δοσολογικό σχήμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Ημέρα 1 - 21	15 mg δύο φορές την ημέρα	30 mg
	Ημέρα 22 και μετά	20 mg μία φορά την ημέρα	20 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE	Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών για DVT ή PE	10 mg μία φορά την ημέρα ή 20 mg μία φορά την ημέρα	10 mg ή 20 mg

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με 15 mg δύο φορές την ημέρα (ημέρα 1 - 21), ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya για να εξασφαλίσει την πρόσληψη 30 mg Svariya ανά ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα δύο δισκία των 15 mg. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση των 15 mg δύο φορές την ημέρα, όπως συνιστάται, την επόμενη ημέρα. Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας με μία δόση την ημέρα, ο ασθενής πρέπει να λάβει αμέσως Svariya και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με τη συνιστώμενη δόση μία φορά την ημέρα. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί την ίδια ημέρα για να αντισταθμιστεί η παραλειπόμενη δόση.

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE σε παιδιά και εφήβους

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

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

- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg: συνιστάται μία δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο: συνιστάται μία δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya δεν πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg.

Το βάρος ενός παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί η διατήρηση της θεραπευτικής δόσης. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται με βάση μόνο τις μεταβολές του σωματικού βάρους.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί έως και 12 μήνες, όταν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν τη μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνέχισης της θεραπείας μετά από 3 μήνες πρέπει να αξιολογείται σε ατομική βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο επανεμφάνισης θρόμβωσης σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας.

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

Μετάβαση από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) σε Svariya

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακοπεί και η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει όταν ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR) είναι $\leq 3,0$.
- Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες και θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:
Η θεραπεία με VKA πρέπει να διακοπεί και η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει όταν ο INR είναι $\leq 2,5$.

Κατά τη μετάβαση των ασθενών από VKA σε Svariya, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά τη λήψη Svariya. Ο INR δεν είναι έγκυρος για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Svariya και, ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από το Svariya σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής δράσης κατά τη μετάβαση από το Svariya σε VKA. Πρέπει να εξασφαλίζεται συνεχής επαρκής αντιπηκτική δράση κατά τη μετάβαση σε εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Svariya μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του INR. Σε ασθενείς που μετατρέπονται από Svariya σε VKA, το VKA πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$. Κατά τις δύο πρώτες ημέρες της περιόδου μετάβασης, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δόση του VKA, ακολουθούμενη από τη δόση του VKA, σύμφωνα με τις οδηγίες της δοκιμής INR. Ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Svariya και VKA, η δοκιμή INR δεν πρέπει να πραγματοποιείται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση Svariya. Μόλις διακοπεί η χορήγηση Svariya, η δοκιμή INR μπορεί να πραγματοποιηθεί αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα παιδιά που μετατρέπονται από Svariya σε VKA πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη Svariya για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση VKA. Μετά από 2 ημέρες ταυτόχρονης χορήγησης, πρέπει να μετρηθεί το INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση Svariya. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση Svariya και VKA να συνεχιστεί έως ότου το INR είναι $\geq 2,0$. Μόλις διακοπεί η χορήγηση του Svariya, η μέτρηση του INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Svariya

Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε τη χορήγηση του παρεντερικού αντιπηκτικού και ξεκινήστε τη χορήγηση του Svariya 0 έως 2 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ώρα της επόμενης χορήγησης του παρεντερικού φαρμάκου (π.χ. ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) ή κατά τη διακοπή της συνεχούς χορήγησης ενός παρεντερικού φαρμάκου (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Μετάβαση από Svariya σε παρεντερικά αντιπηκτικά

Διακόψτε τη χορήγηση του Svariya και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση Svariya.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες:

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Επομένως, το Svariya πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

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

- Για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).
- Για τη θεραπεία της DVT, τη θεραπεία της PE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης από 20 mg μία φορά την ημέρα σε 15 mg μία φορά την ημέρα, εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου υποτροπιάζουσας DVT και PE. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).
Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης από τη συνιστώμενη δόση.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός:

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m²): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και τα περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²): Το Svariya δεν συνιστάται, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Svariya αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με θρομβοπάθεια και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος

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

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

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2)

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η θεραπεία με Svariya μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς που ενδέχεται να χρειαστούν καρδιομετατροπή.

Για καρδιομετατροπή με καθοδήγηση από διαοισοφαγικό ηχοκαρδιογράφημα (TEE) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αντιπηκτικά, η θεραπεία με Svariya πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή, προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική δράση (βλ. ενότητες 5.1 και 5.2). Για όλους τους ασθενείς, πριν από την καρδιομετατροπή πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής έχει λάβει το Svariya σύμφωνα με τη συνταγή. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία επέμβαση) με τοποθέτηση στεντ

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη μειωμένη δόση των 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (ή 10 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min]) επιπλέον ενός αναστολέα P2Y12 για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρειάζονται από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ (βλ. ενότητες 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί στην ένδειξη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε παιδιά κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE.

Τρόπος χορήγησης

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya 20 mg προορίζονται για από στόματος χρήση και πρέπει να λαμβάνονται με τροφή και με ή χωρίς νερό (βλ. παράγραφο 5.2). Το υμένιο πρέπει να αφήνεται να διαλυθεί στο στόμα του ασθενούς πριν καταπιωθεί με σάλιο.

- Για να ανοίξετε τον φακελίσκο, πρέπει να το κρατήσετε με την κοντύτερη πλευρά προς τα πάνω, η οποία είναι σημειωμένη με ένα βέλος.
- Στη συνέχεια, ο φακελίσκος πρέπει να ανοιχτεί ξεκολλώντας απαλά τα δύο μέρη στο σημείο που υποδεικνύει το βέλος. Κάθε μέρος πρέπει να κρατηθεί μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χρησιμοποιώντας ένα χέρι για κάθε μέρος.
- Και τα δύο μέρη του φακελίσκου πρέπει να σχιστούν σε αντίθετες κατευθύνσεις μέχρι να διαχωριστούν πλήρως. Η μεμβράνη που διαλύεται στο στόμα θα είναι εκτεθειμένη και θα βρίσκεται σε ένα από τα μισά του φακελίσκου.
- Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μεμβράνη πρέπει να αφαιρεθεί από το φακελάκι με στεγνά δάχτυλα και να τοποθετηθεί απευθείας στη γλώσσα. Το στόμα του ασθενούς πρέπει να είναι άδειο. Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μεμβράνη πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ανοιχτεί ο φακελίσκος.

Σημαντικό: Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα δεν πρέπει να χειρίζεται με βρεγμένα χέρια.

4.3 Αντενδείξεις

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

Κλινικά σημαντική ενεργή αιμορραγία.

Βλάβη ή πάθηση, εάν θεωρείται ότι ενέχει σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη γαστρεντερική έλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατο εγκεφαλικό ή σπονδυλικό τραύμα, πρόσφατη εγκεφαλική, σπονδυλική ή οφθαλμική χειρουργική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστές ή υποψιαζόμενες οισοφαγικές κιστώδεις φλέβες, αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σημαντικές ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

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

Ηπατική νόσος που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την πρακτική της αντιπηκτικής αγωγής.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Svariya πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η χρήση με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση Svariya πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (δηλ. ρινορραγία, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κοιλιακής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών και αναιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης που μετρώνται με μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία αντι-παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμα σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. ενότητες 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (κατά μέσο όρο 1,6 φορές), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

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

Το Svariya δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

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

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs). Για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκώδους γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί η δυνατότητα κατάλληλης προφυλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι αιμορραγικοί παράγοντες κινδύνου

Όπως και με άλλα αντιθρομβωτικά, η ριβαροξαμπή δεν συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- ανεξέλεγκτη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλες γαστρεντερικές παθήσεις χωρίς ενεργό έλκος που ενδέχεται να οδηγήσουν σε αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. φλεγμονώδους νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο ενδέχεται να διατρέχουν ταυτόχρονα υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, την αντικαρκινική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπή.

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

Ασθενείς με τεχνητές βαλβίδες

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

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα Άμεσα δρώντα από Στόματος Αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένου της ριβαροξαμπάνης, δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα, για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντισώματα αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs μπορεί να

σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επαναλαμβανόμενων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ
Κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. ενότητες 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τέτοιους ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικής ισχαιμικής προσβολής (ΤΙΑ).

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με PE ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

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

Σπονδυλική/επισκληρίδιο αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (σπονδυλική/επισκληρίδιο αναισθησία) ή σπονδυλική/επισκληρίδιο παρακέντηση, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης επισκληρίδιου ή σπονδυλικού αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή τη ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή σπονδυλική παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία του εντέρου ή της ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική βλάβη, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική επέμβαση, ο γιατρός πρέπει να σταθμίσει το πιθανό όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντιπηκτικά για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση 15 mg ριβαροξαμπάνης σε αυτές τις περιπτώσεις.

Για να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής (επισκληρίδιας/σπονδυλικής) αναισθησίας ή σπονδυλικής παρακέντησης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυϊκή παρακέντηση πραγματοποιούνται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με την επείγουσα ανάγκη μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Για την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα και με βάση τα γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 2 φορές ο χρόνος ημιζωής, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά την τελευταία χορήγηση ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί για 24 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά που λαμβάνουν Svariya. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη χορήγηση ριβαροξαμπάνης και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

Συστάσεις δοσολογίας πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργικές επεμβάσεις

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση του Svariya 15 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επέμβαση, εάν είναι δυνατόν και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.

Εάν η επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με την επείγουσα ανάγκη της επέμβασης.

Η χορήγηση του Svariya πρέπει να ξαναρχίσει το συντομότερο δυνατό μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του συνδρόμου DRESS, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετα-εμπορικής παρακολούθησης σε σχέση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις στις αρχές της θεραπείας: η έναρξη της αντίδρασης συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. εξάπλωση, έντονο και/ή με φουσκάλες) ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες των βλεννογόνων.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Η μακρογλυκερόλη υδροξυστεράτη μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, δηλαδή είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός αλληλεπίδρασης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα παρακάτω δεδομένα αλληλεπίδρασης προέρχονται από μελέτες σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε 2,6-πλάσια / 2,5-πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,7-πλάσια / 1,6-πλάσια αύξηση της μέσης C_{max} , με σημαντικές αυξήσεις των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, η χρήση του Svariya δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά αζολίου όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και του P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες που αναστέλλουν έντονα μόνο μία από τις οδούς αποβολής ριβαροξαμπάνης, είτε το CYP3A4 είτε το P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, που θεωρείται ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε 1,5-πλάσια αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,4-πλάσια αύξηση της $C_{(max)}$. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία αναστέλλει μέτρια το CYP3A4 και το P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη πιθανώς δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε 1,8-πλάσια αύξηση της μέσης AUC και 1,6-πλάσια αύξηση της C_{max} της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε 2,0 φορές αύξηση της μέσης AUC και 1,6 φορές αύξηση της $C_{(max)}$ της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική με εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), που θεωρείται μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε 1,4 φορές αύξηση της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε 1,3 φορές αύξηση της μέσης C_{max} . Η αλληλεπίδραση με τη φλουκοναζόλη πιθανόν δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων κλινικών δεδομένων που είναι διαθέσιμα για τη δρονεδαρόνη, η ταυτόχρονη χορήγηση με ριβαροξαμπάνη πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

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

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα αντιπηκτικά (βλ. ενότητες 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του χρόνου αιμορραγίας μετά από ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Ωστόσο, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική απόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με 500 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Η κλοπιδογρέλη (δόση φόρτωσης 300 mg ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε σχετική αύξηση του χρόνου αιμορραγίας σε μια υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων, P-σελεκτίνης ή υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ

(συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, επειδή αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRIs/SNRIs

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα SSRI ή SNRI, λόγω της αναφερόμενης επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Κατά τη ταυτόχρονη χρήση στο κλινικό πρόγραμμα ριβαροξαμπάνης, παρατηρήθηκαν αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σημαντικής ή μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη

Η μετατροπή των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε τον χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από το αθροιστικό αποτέλεσμα (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως 12), ενώ οι επιδράσεις στον aPTT, την αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.

Εάν επιθυμείται η εξέταση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετατροπής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αντι-δραστηριότητα του παράγοντα Χα, το PiCT και το Heptest, καθώς αυτές οι εξετάσεις δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση βαρφαρίνης, όλες οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Χα και ETP) αντανάκλυσαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.

Εάν επιθυμείτε να ελέγξετε τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου μετατροπής, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη μέτρηση INR στο *C_{ελάχιστο}* της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη ριβαροξαμπάνης), καθώς αυτή η δοκιμή επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο. Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς CYP3A4

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε μείωση κατά περίπου 50% της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλη μείωση των φαρμακοδυναμικών του επιδράσεων. Η ταυτόχρονη χρήση ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα του P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και του P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει σημαντικές ισομορφές του CYP, όπως το CYP3A4.

Εργαστηριακές παράμετροι

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανής αναπαραγωγικής τοξικότητας, του εγγενούς κινδύνου αιμορραγίας και των ενδείξεων ότι η ριβαροξαμπάνη διαπερνά τον πλακούντα, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Svariya δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι Svariya εκκρίνεται στο γάλα. Επομένως, το Svariya αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με ριβαροξαμπάνη σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη σχετικά με τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Svariya έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: ασυνήθιστη) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8).

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γό	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της VTE σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης (DVT), της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 - 21: 30 mg Ημέρα 22 και μετά: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE σε νεογνά που γεννήθηκαν στον προβλεπόμενο χρόνο και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	329	Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος για την επίτευξη έκθεσης παρόμοιας με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT με 20 mg ριβαροξαμπάνη μία φορά την ημέρα	12
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	10.225	5 mg ή 10 mg αντίστοιχα, σε συνδυασμό με ASA ή ASA συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	18.244	5 mg σε συνδυασμό με ASA ή 10 mg μόνο του	47
	3.256	5 mg χορηγούμενα ταυτόχρονα με ASA	42 μήνες

*Ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης

**Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν αιμορραγίες (βλ. **παράγραφο** 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) (Πίνακας 2). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν ρινορραγία (4,5 %) και αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα (3,8 %).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που έλαβαν

ριβαροξαμπάνη σε ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδείξεις	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) σε ενήλικες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γό	6,8% των ασθενών	5,9% των ασθενών
Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ιατρικά προβλήματα ασθενείς	12,6% των ασθενών	2,1% των ασθενών
Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπής	23% των ασθενών	1,6% των ασθενών
Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE σε νεογνά τελειόμηνα και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη της τυπικής αντιπηκτικής αγωγής	39,5% των ασθενών	4,6% των ασθενών
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 ασθενείς-έτη	2,5 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS	22 ανά 100 ασθενείς-έτη	1,4 ανά 100 ασθενείς-έτη
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAD/PAD	6,7 ανά 100 ασθενείς-έτη	0,15 ανά 100 ασθενείς-έτη**
	8,38 ανά 100 ασθενείς-έτη [#]	0,74 ανά 100 ασθενείς-έτη*** [#]

* Για όλες τις μελέτες με ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά συμβάματα συλλέγονται, αναφέρονται και αξιολογούνται.

** Στη μελέτη COMPASS, η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας είναι χαμηλή, καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών

*** Εφαρμόστηκε επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων.

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη ριβαροξαμπάνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνων (σε MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

μη συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης III ή μέσω της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά* και σε δύο μελέτες φάσης II και δύο μελέτες φάσης III σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Σπάνιες	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του αριθμού των			

παραμέτρων)	αιμοπεταλίων) ^A , θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομέ νου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Διαταραχές του οφθαλμού				
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομέν ης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου				
Επισταξία, αιμόπτυση			Ήωσινοφιλική πνευμονία	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομέν ης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα ^A , διάρροια, έμετος ^A	Ξηρό στόμα			
Ηπατοχολικές διαταραχές				
Αύξηση των τρανσαμινασών	Ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος ^A , αυξημένη GGT ^A	Ίκτερος, αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της ALT), χολοστάση, ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομέ νης της ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				

Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων γενικευμένου κνησμού), εξάνθημα, εκχύμωση, δερματική και υποδόρια αιμορραγία	Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens- Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο DRESS	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Άλγος σε άκρο ^A	Αίμαρθρο	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος δευτερογενές σε αιμορραγία
Αίμαρθρο				
Αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης αιματοουρίας και μηνορραγίας ^B), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αύξησης της κρεατινίνης αύξηση, αύξηση ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτερογενής σε αιμορραγία επαρκή για να προκαλέσει υποαιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Πυρετός ^A , περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωση και αστενία)	Αδιαθεσία (συμπεριλαμβανομένης της αδιαθεσίας)	Τοπικό οίδημα ^A		
στη θέση				
	Αυξημένη LDH ^A , αυξημένη λιπάση ^A , αυξημένη αμυλάση ^A			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Μετεγχειρητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και της αιμορραγίας του τραύματος), μώλωπες, έκκριση από την πληγή ^A		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα ^C		

A: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της VTE σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γονάτου

B: παρατηρείται στη θεραπεία της DVT, της PE και στην πρόληψη της υποτροπής, καθώς είναι πολύ συχνή σε γυναίκες < 55 ετών

C: παρατηρήθηκε ως ασυνήθιστο στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ACS (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

*Σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση για τη συλλογή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Svariya μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή εμφανής αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετααιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) ποικίλλουν ανάλογα με την τοποθεσία και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες του βλεννογόνου (δηλ. επίσταξη, αιμορραγία των ούλων, γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανώμαλης κολπικής αιμορραγίας ή της αυξημένης εμμηνορροϊκής αιμορραγίας) και αναιμία παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία με VKA. Επομένως, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση κρυφής αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της εμφανής αιμορραγίας, όπως κρίνεται σκόπιμο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 «Αιμορραγικός κίνδυνος»). Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία μπορεί να ενταθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ως συνέπεια της αναιμίας, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα καρδιακής ισχαιμίας, όπως θωρακικός πόνος ή στηθάγχη. Έχουν αναφερθεί γνωστές επιπλοκές δευτερογενείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά, για το Svariya. Επομένως, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε ασθενή που λαμβάνει αντιπηκτικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπής της VTE

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο ανοικτές μελέτες φάσης II και μία μελέτη φάσης III με ενεργό σύγκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών. Τα ευρήματα ασφάλειας ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του συγκριτικού φαρμάκου στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα 412 παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπώς σε όλες τις υποομάδες ηλικίας, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, πονοκέφαλος (πολύ συχνός, 16,7%), πυρετός (πολύ συχνός, 11,7%), επίσταξη (πολύ συχνή, 11,2%), έμετος (πολύ συχνός, 10,7%), ταχυκαρδία (συχνή, 1,5%), αύξηση της χολερυθρίνης (συχνή, 1,5%) και αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης (ασυνήθιστη, 0,7%) αναφέρθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σύμφωνα με τον ενήλικο πληθυσμό, η μνημορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6% (συχνή) των εφήβων θηλυκών μετά την εμμηνορροϊκή. Η θρομβοπενία, όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στον ενήλικο πληθυσμό, ήταν συχνή (4,6%) στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα.

Αναφορά υποψιών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V

4.9 Υπερδοσολογία

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

Ένας ειδικός αναστροφικός παράγοντας (ανδεξανέτ άλφα) που αντιδρά στη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης είναι διαθέσιμος για ενήλικες, αλλά δεν έχει καθιερωθεί σε παιδιά (ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του ανδεξανέτ άλφα).

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να αναβληθεί ή η θεραπεία να διακοπεί, ανάλογα με την περίπτωση. Η ριβαροξαμπάνη έχει χρόνο ημιζωής περίπου 5 έως 13 ώρες σε ενήλικες. Ο χρόνος ημιζωής σε παιδιά, ο οποίος εκτιμήθηκε με τη χρήση μοντέλων φαρμακοκινητικής πληθυσμού (popPK), είναι μικρότερος (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη σοβαρότητα και την τοποθεσία της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη συμπτωματική αγωγή, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επισταξία), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αντικατάσταση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, προϊόντα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετική αναιμία ή διαταραχή της πήξης) ή αιμοπετάλια.

Εάν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα παραπάνω μέτρα, θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενός ειδικού αναστολέα του παράγοντα Χα (ανδεξανέτ άλφα), ο οποίος αντιδρά στην φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προθρομβωτικού παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), ενεργοποιημένο συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε ενήλικες και παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Η επαναχορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa πρέπει να εξετάζεται και να τιτλοδοτείται ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην περιοχή, σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα διαβούλευσης με ειδικό στην πήξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θειική πρωταμίνη και η βιταμίνη K δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το τρανεξαμικό οξύ και καμία εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει επιστημονική αιτιολόγηση για το όφελος ούτε εμπειρία σχετικά με τη χρήση της συστηματικής αιμοστατικής δεσμοπρεσίνης σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής πρόσδεσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν αναμένεται η ριβαροξαμπάνη να είναι αιμοκαθαιρόμενο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικά φάρμακα, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας άκρως εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα με βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Η αναστολή του παράγοντα Χα διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή

οδό της αλυσιδωτής αντίδρασης της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τόσο τον σχηματισμό θρομβίνης όσο και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει αποδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ανθρώπους παρατηρήθηκε αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα ανάλογα με τη δόση. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη ανάλογα με τη δόση, με στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (η τιμή r ισούται με 0,98) εάν για τη δοκιμασία χρησιμοποιείται Neoplastin. Άλλα αντιδραστήρια θα έδιναν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ανάγνωση του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, επειδή το INR είναι βαθμονομημένο και επικυρωμένο μόνο για κουμαρίνες και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άλλα αντιπηκτικά.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της DVT και της PE και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για τον PT (Νεοπλαστίνη) 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα (δηλ. κατά τη στιγμή της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα κυμαίνονταν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο ελάχιστο (8 - 16 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) τα 5/95 εκατοστημόρια για 15 mg δύο φορές την ημέρα κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για 20 mg μία φορά την ημέρα (18 - 30 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.

Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για το PT (Νεοπλαστίνη) 1 - 4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα (δηλ. κατά τη στιγμή της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg μία φορά την ημέρα κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg μία φορά την ημέρα κυμάνθηκαν από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο ελάχιστο (16 - 36 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που έλαβαν 20 mg μία φορά την ημέρα κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν 15 mg μία φορά την ημέρα κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.

Σε μια κλινική φαρμακολογική μελέτη σχετικά με την αναστροφή της φαρμακοδυναμικής της ριβαροξαμπάνης σε υγιείς ενήλικες ($n=22$), αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις εφάπαξ δόσεων (50 IU/kg) δύο διαφορετικών τύπων PCC, ενός PCC 3 παραγόντων (παράγοντες II, IX και X) και ενός PCC 4 παραγόντων (παράγοντες II, VII, IX και X). Το PCC 3 παραγόντων μείωσε τις μέσες τιμές Νεοπλαστίνη PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο εντός 30 λεπτών, σε σύγκριση με μειώσεις περίπου 3,5 δευτερολέπτων που παρατηρήθηκαν με το PCC 4 παραγόντων. Αντίθετα, το PCC 3 παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αναστροφή των αλλαγών στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης σε σύγκριση με το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο ενεργοποιημένος μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το HepTest επίσης παρατείνονται ανάλογα με τη δόση, ωστόσο δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη στη κλινική ρουτίνα. Ωστόσο, εάν κλινικά ενδείκνυται, τα επίπεδα ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες αντι-παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), η aPTT και η δοκιμασία αντι-Χα (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ της αντι-Χα και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να εμφανιστούν μεμονωμένες αποκλίσεις με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Χα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής αγωγής με ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές δοκιμασίες αντι-παράγοντα Χα σε mcg/L (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά). Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Χα

χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε παιδιά. Δεν έχει καθοριστεί κατώτατο όριο για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή

Το κλινικό πρόγραμμα για τη ριβαροξαμπή σχεδιάστηκε με σκοπό να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπής στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Στην κρίσιμη διπλά τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς έλαβαν είτε 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) είτε βαρφαρίνη σε δόση που τιτλοδοτήθηκε σε στόχο INR 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο μέσος χρόνος θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες. Το 34,9% των ασθενών έλαβε ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 11,4% έλαβε αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Η ριβαροξαμπή δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης ως προς τον πρωτεύοντα σύνθετο τελικό δείκτη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εμφανίστηκε σε 188 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπή (1,71% ετησίως) και σε 241 που έλαβαν βαρφαρίνη (2,16% ετησίως) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Μεταξύ όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών που αναλύθηκαν σύμφωνα με το ITT, πρωτογενή συμβάντα εμφανίστηκαν σε 269 ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπή (2,12% ετησίως) και σε 306 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη (2,42% ετησίως) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα; $P = 0,117$ για ανωτερότητα). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, όπως εξετάστηκαν με ιεραρχική σειρά στην ανάλυση ITT, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Μεταξύ των ασθενών της ομάδας βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο το 55% του χρόνου (διάμεσος, 58%; ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 43 έως 71).

Η επίδραση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε μεταξύ των επιπέδων TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) των κέντρων στα τεταρτημόρια ίσου μεγέθους ($P = 0,74$ για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο λόγος κινδύνου (HR) με ριβαροξαμπή έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά και μη σημαντικά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη φάση III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Αναλύσεις ITT της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπή 20 mg μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια) Ποσοστό συμβάντων (100 pt-yr)	Βαρφαρίνη τιτλοδοτούμενη σε στόχο INR 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Συχνότητα συμβάντων (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-τιμή, δοκιμή ανωτερότητας
Εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0
Εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ και αγγειακός θάνατος	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ, αγγειακός θάνατος και έμφραγμα του μυοκαρδίου	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0
Εγκεφαλικό	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07)

			0,221
Συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Εμφραγμα του μυοκαρδίου	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη φάση III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή ^{α)}		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα (15 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) Συχνότητα συμβάντων (100 pt-yr)	Βαρφαρίνη τιτλοδοτημένη σε στόχο INR 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0) Ποσοστό συμβάντων (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-τιμή
Σημαντικά και μη σημαντικά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά συμβάματα	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Θάνατος λόγω αιμορραγίας*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Αιμορραγία σε κρίσιμα όργανα*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Ενδοκρανιακή αιμορραγία*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Μείωση αιμοσφαιρίνης*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ολικού αίματος*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Μη σοβαρά κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

α) Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

* Ονομαστικά σημαντική

Εκτός από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF, διεξήχθη μια προοπτική, μονού σκέλους, μετα-εγκριτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη κοόρτης (XANTUS) με κεντρική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των σοβαρών αιμορραγιών. 6704 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή συμμετείχαν στη μελέτη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην κλινική πρακτική. Η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 1,9 και η βαθμολογία HAS-BLED ήταν 1,9 και 2,0 στη μελέτη XANTUS, σε σύγκριση με μέση βαθμολογία CHADS₂ και HAS-BLED 3,5 και 2,8 στη μελέτη ROCKET AF, αντίστοιχα. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 ασθενείς-έτη. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 ασθενείς-έτη και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή εκτός του ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αυτές οι παρατηρήσεις στην κλινική πρακτική συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για την εν λόγω ένδειξη.

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μετά την έγκριση, σε περισσότερους από 162.000 ασθενείς από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη συνταγογραφήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο ρυθμός εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 0,70 (95% CI 0,44 - 1,13) ανά 100 ασθενείς-έτη. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με συχνότητα περιστατικών ανά 100 ασθενείς-έτη

0,43 (95% CI 0,31 - 0,59) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 1,04 (95% CI 0,65 - 1,66) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,41 (95% CI 0,31 - 0,53) για αιμορραγία του ουρογεννητικού συστήματος και 0,40 (95% CI 0,25 - 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Διεξήχθη μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) σε 1504 ασθενείς (που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιπηκτικά από του στόματος και είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που είχαν προγραμματιστεί για καρδιομετατροπή, με σκοπό τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με VKA προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιημένη αναλογία 2:1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Χρησιμοποιήθηκαν στρατηγικές καρδιομετατροπής με καθοδήγηση από TEE (1-5 ημέρες προθεραπείας) ή συμβατική καρδιομετατροπή (τουλάχιστον τρεις εβδομάδες προθεραπείας). Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας (όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, συστηματική εμβολή εκτός ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) και καρδιαγγειακός θάνατος) εμφανίστηκε σε 5 (0,5%) ασθενείς στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 (1,0%) ασθενείς στην ομάδα VKA (n = 492; RR 0,50; 95% CI 0,15- 1,73; τροποποιημένος πληθυσμός ITT). Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντική αιμορραγία) εμφανίστηκε σε 6 (0,6%) και 4 (0,8%) ασθενείς στις ομάδες ριβαροξαμπάνης (n = 988) και VKA (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76; 95% CI 0,21-2,67; πληθυσμός ασφάλειας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ριβαροξαμπάνη και VKA στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση στεντ

Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) σε 2.124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση στεντ για πρωτοπαθή αθηροσκληρωτική νόσο, με σκοπό τη σύγκριση της ασφάλειας δύο θεραπευτικών αγωγών με ριβαροξαμπάνη και μιας θεραπευτικής αγωγής με VKA. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΤΙΑ.

Η ομάδα 1 έλαβε 15 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα (10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) συν αναστολέα P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα συν DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικός αναστολέας P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες, ακολουθούμενη από 15 mg ριβαροξαμπάνης (ή 10 mg για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) μία φορά την ημέρα συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε VKA προσαρμοσμένη στη δόση συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες, ακολουθούμενη από VKA προσαρμοσμένη στη δόση συν χαμηλή δόση ASA.

Ο πρωταρχικός τελικός δείκτης ασφάλειας, κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια, εμφανίστηκε σε 109 (15,7%), 117 (16,6%) και 167 (24,0%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα (HR 0,59; 95% CI

0,47-0,76; p<0,001 και HR 0,63; 95% CI 0,50-0,80; p<0,001, αντίστοιχα). Ο δευτερεύων τελικός δείκτης (σύνθετος δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων, καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9%), 36 (5,1%) και 36 (5,2%) άτομα στην ομάδα 1, την ομάδα 2 και την ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα σχήματα ριβαροξαμπάνης έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών συμβάντων σε σύγκριση με το σχήμα VKA σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση στεντ.

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

Θεραπεία της DVT, της PE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας DVT και PE και στην πρόληψη της υποτροπής.

Πάνω από 12.800 ασθενείς μελετήθηκαν σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπλέον

πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως 21 μήνες.

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

Για την αρχική θεραπεία 3 εβδομάδων της οξείας DVT χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

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

Για την αρχική θεραπεία της οξείας PE χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα.

Τόσο στη μελέτη Einstein DVT όσο και στη μελέτη Einstein PE, το σχήμα θεραπείας σύγκρισης συνίστατο σε χορήγηση ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης K έως ότου ο PT/INR έφτανε στο θεραπευτικό εύρος ($\geq 2,0$). Η θεραπεία συνεχίστηκε με προσαρμογή της δόσης του ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ώστε να διατηρηθούν οι τιμές PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, 1.197 ασθενείς με DVT ή PE μελετήθηκαν για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για επιπλέον 6 ή 12 μήνες σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 6 έως 12 μήνες θεραπείας για φλεβική θρομβοεμβολή, ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή. Το 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τα ίδια προκαθορισμένα πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Το πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE. Το δευτερογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT, της μη θανατηφόρας PE και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική DVT και/ή PE που ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες θεραπείας με αντιπηκτικά μελετήθηκαν για την πρόληψη θανατηφόρας PE ή μη θανατηφόρας συμπτωματικής υποτροπιάζουσας DVT ή PE. Ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη θεραπευτική δόση αντιπηκτικής αγωγής με αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 12 μήνες, ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του κάθε ασθενούς (μέση τιμή: 351 ημέρες).

Το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, που ορίστηκε ως το σύνθετο αποτέλεσμα της υποτροπιάζουσας DVT ή της θανατηφόρας ή μη θανατηφόρας PE.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη της ενοξαπαρίνης/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή μη κατωτερότητας); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (δοκιμή ανωτερότητας)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,67 ((95% CI: 0,47 - 0,95), ονομαστική τιμή $p=0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 60,3% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 189 ημερών και το 55,4%, 60,1% και 62,8% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) στο κέντρο στα τρίτα ίσης μεγέθους και της συχνότητας της επαναλαμβανόμενης VTE ($P=0,932$ για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και για το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III της μελέτης Einstein DVT

Πληθυσμός της μελέτης	3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία θρόμβωση βαθιάς φλέβας	
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.731	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=1.718
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Συμπτωματική PE και DVT	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1%)	138
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8%)	20 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

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

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7) η ριβαροξαμπάνη αποδείχθηκε μη κατώτερη της ενοξαπαρίνης/VKA ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ($p=0,0026$ (δοκιμή μη κατωτερότητας); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με HR 0,849 (95% CI: 0,633 - 1,139), ονομαστική τιμή $p=0,275$). Οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους κατά μέσο όρο το 63% του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και το 57%, 62% και 65% του χρόνου στις ομάδες προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα. Στην ομάδα ενοξαπαρίνης/VKA, δεν υπήρχε σαφής σχέση μεταξύ του επιπέδου του μέσου όρου TTR (χρόνος στο στόχο INR εύρος 2,0 - 3,0) στα τμήματα ίσης μεγέθους και της συχνότητας εμφάνισης επαναλαμβανόμενης VTE ($p=0,082$ για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τριτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, ο HR με ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για το πρωτεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα θεραπείας με ριβαροξαμπάνη (10,3% (249/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με ενοξαπαρίνη/VKA (11,4% (274/2405)). Η συχνότητα εμφάνισης του δευτερεύοντος αποτελέσματος ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ριβαροξαμπάνης (1,1% (26/2412)) σε σύγκριση με την ομάδα ενοξαπαρίνη/VKA (2,2% (52/2405)) με HR 0,493 (95% CI: 0,308 - 0,789).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική PE	
Δόση και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.419	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=2.413
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα	18 (0,7%)	17 (0,7)

DVT		
Συμπτωματική PE και TBE	0	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου η PE δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1%)	52 (2,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

*p < 0,0026 (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Διενεργήθηκε προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την συγκεντρωτική ανάλυση της φάσης III Einstein DVT και Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης Δόση και διάρκεια θεραπείας	8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT ή PE	
	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.150	Ενοξαπαρίνη/VKA ^{β)} 3, 6 ή 12 μήνες N=4.131
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	32 (0,8%)	45 (1,1)
Συμπτωματική PE και ΤΒΦ	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου η PE δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Σοβαρή ή κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0%)	72 (1,7%)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 20 mg μία φορά την ημέρα

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες, σε συνδυασμό με και ακολουθούμενη από VKA

* p < 0,0001 (μη κατωτερότητα σε σχέση με προκαθορισμένο HR 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (πρωτογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας συν σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) της συγκεντρωτικής ανάλυσης αναφέρθηκε με HR 0,771 ((95% CI: 0,614 - 0,967), ονομαστική τιμή p = 0,0244).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα πρωτογενή και δευτερεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας. Όσον αφορά το πρωτογενές αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια), παρατηρήθηκε μη σημαντική αριθμητικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά ή κλινικά σημαντικά μη σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά για τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπάνης μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Πληθυσμός της μελέτης	1.197 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία και την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής	
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη ^{α)} 6 ή 12 μήνες N=602	Εικονικό φάρμακο 6 ή 12 μήνες N=594
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα	8 (1,3%)	42 (7,1%)

VTE*		
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7%)	0 (0,0)
Κλινικά σημαντικά μη σοβαρά αιμορραγία	32 (5,4%)	7 (1,2%)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα

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

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10), τόσο η ριβαροξαμπάνη 20 mg όσο και η 10 mg ήταν ανώτερες από την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg ως προς το πρωτεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας. Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας (σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με την ακετυλοσαλικυλική οξύ 100 mg.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη φάση III της μελέτης Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	3.396 ασθενείς συνέχισαν την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης φλεβικής θρομβοεμβολής		
Δοσολογία θεραπείας	Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα N=1.107	Ριβαροξαμπάνη 10 mg μία φορά την ημέρα N=1.127	ASA 100 mg μία φορά την ημέρα N=1.131
Μέση διάρκεια θεραπείας [διατεταρτημοριακό εύρος]	349 [189-362] ημέρες	353 [190-362] ημέρες	350 [186-362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα DVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Θανατηφόρα PE/θάνατος όπου δεν μπορεί να αποκλειστεί η PE	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη ΚΝΣ συστηματική εμβολή	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Κλινικά σημαντική μη σοβαρή αιμορραγία	30 (2,7)	2	20 (1,8)
Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE ή σοβαρή αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

*p<0,001 (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 20 mg μία φορά την ημέρα έναντι ASA 100 mg μία φορά την ημέρα; HR=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (ανωτερότητα) Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14-0,47)

+Ριβαροξαμπάνη 20 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (ονομαστικό)

++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg od έναντι ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (ονομαστικό)

Εκτός από το πρόγραμμα φάσης III EINSTEIN, διεξήχθη μια προοπτική, μη παρεμβατική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη κοόρτης (XALIA) με κεντρική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων VTE, των σοβαρών αιμορραγιών και των θανάτων από αιτία (). 5.142 ασθενείς με οξεία DVT συμμετείχαν στη μελέτη για να διερευνηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια ανοικτής επισήμανσης σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής στην κλινική πρακτική.

Τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας, υποτροπιάζουσας VTE και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες για ανοικτής επισήμανσης ήταν 0,7%, 1,4% και 0,5%, αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Χρησιμοποιήθηκε μια προκαθορισμένη στρωματοποιημένη ανάλυση προδιάθεσης για την προσαρμογή των μετρημένων διαφορών στη βασική γραμμή, αλλά παρά ταύτα, οι υπολειπόμενες συγχυτικές παράμετροι ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι προσαρμοσμένοι HR που συγκρίνουν ανοικτής επισήμανσης και την τυπική θεραπεία για μείζονα αιμορραγία, υποτροπιάζουσα VTE και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν 0,77 (95% CI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% CI 0,54 - 1,54) και 0,51 (95% CI 0,24 - 1,07), αντίστοιχα.

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

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μετά την έγκριση, σε περισσότερους από 40.000 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία ή την πρόληψη της DVT και της PE. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη για συμπτωματικά/κλινικά εμφανή συμβάντα VTE/θρομβοεμβολής που οδήγησαν σε νοσηλεία κυμαίνονταν από 0,64 (95% CI 0,40 - 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 - 2,51) στη Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με συχνότητα περιστατικών ανά 100 ασθενείς-έτη 0,31 (95% CI 0,23 - 0,42) για ενδοκρανιακή αιμορραγία, 0,89 (95% CI 0,67 - 1,17) για γαστρεντερική αιμορραγία, 0,44 (95% CI 0,26 - 0,74) για ουρογεννητική αιμορραγία και 0,41 (95% CI 0,31 - 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της επανεμφάνισης της VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συνολικά 727 παιδιά με επιβεβαιωμένη οξεία VTE, εκ των οποίων τα 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 ανοικτές, πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες. Η δοσολογία προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος σε ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία κάτω των 18 ετών είχε ως αποτέλεσμα έκθεση στη ριβαροξαμπή παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με DVT που έλαβαν 20 mg ριβαροξαμπής μία φορά την ημέρα, όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη φάσης III EINSTEIN Junior ήταν μια τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη, ανοικτή πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία VTE.

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

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

Η VTE προκλήθηκε από επίμονους, παροδικούς ή και επίμονους και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6%) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή fondaparinux για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε δόσεις ριβαροξαμπάνης προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος είτε φάρμακα της ομάδας σύγκρισης (ηπαρίνες, VKA) για μια κύρια περίοδο θεραπείας 3 μηνών (1 μήνας για παιδιά ηλικίας < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία είχε πραγματοποιηθεί κατά την έναρξη της μελέτης, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί σε αυτό το σημείο ή, κατά την κρίση του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν η συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE. Το κύριο αποτέλεσμα ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αξιολογήθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή που δεν γνώριζε την κατανομή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Επαναλαμβανόμενες VTE εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 5 από τους 165 ασθενείς. Ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από τους 329 ασθενείς (3%) που έλαβαν ριβαροξαμπάνη και σε 3 από τους 162 ασθενείς (1,9%) που έλαβαν το φάρμακο σύγκρισης. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική επαναλαμβανόμενη VTE συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από τους 335 ασθενείς και στην ομάδα σύγκρισης σε 7 από τους 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβικού φορτίου σε επαναληπτική απεικόνιση παρατηρήθηκε σε 128 από τους 335 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 43 από τους 165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρχαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8%) παιδιά στην ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

Συμβάν	Ριβαροξαμπάνη N=335*	Συγκριτικό φάρμακο N=165*
Επαναλαμβανόμενη VTE (πρωτογενής έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + ασυμπτωματική επιδείνωση σε επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία αλλαγή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Ομαλοποίηση σε επαναληπτική απεικόνιση	1 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπιάζουσα VTE + σημαντική αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

*FAS= πλήρες σύνολο ανάλυσης, όλα τα παιδιά που τυχαιοποιήθηκαν

Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	Σύγκριση N=162*
Σύνθετο: Σοβαρή αιμορραγία + CRNMB (πρωτογενές αποτέλεσμα ασφάλειας αποτέλεσμα)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Σοβαρή αιμορραγία	0 (0,0%, 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% - 4,3%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που προέκυψε κατά τη διάρκεια της θεραπείας	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με VTE και του ενήλικου πληθυσμού με DVT/PE, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδιατρικό πληθυσμό με VTE σε σύγκριση με τον ενήλικα πληθυσμό με DVT/PE.

Ασθενείς με υψηλού κινδύνου τριπλά θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση των τελικών σημείων, που χρηματοδοτήθηκε από ερευνητές, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, που είχαν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και παρουσίαζαν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θετικοί και στις 3 αντιφωσφολιπιδικές δοκιμασίες: αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης I). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την εγγραφή 120 ασθενών λόγω υπερβολικού αριθμού επεισοδίων μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη (CrCl) < 50 mL/min) και 61 σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά συμβάματα εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Δεν αναφέρθηκαν συμβάματα σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαλλάξει την εταιρεία από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με ριβαροξαμπάνη σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιά).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που έχουν ληφθεί από ενήλικες.

Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται γρήγορα, με μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2-4 ώρες μετά τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα.

Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η βιοδιαθεσιμότητα από στόματος είναι υψηλή (80-100%) για τη δόση των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής έχει νηστέψει ή έχει φάει. Η λήψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στις δόσεις των 2,5 mg και 10 mg.

Λόγω της μειωμένης έκτασης απορρόφησης, προσδιορίστηκε στοματική βιοδιαθεσιμότητα 66% για το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα των 20 mg σε συνθήκες νηστείας. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκε αύξηση της μέσης AUC κατά 39% σε σύγκριση με τη λήψη του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα σε συνθήκες νηστείας, υποδηλώνοντας σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή στοματική βιοδιαθεσιμότητα. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμική έως περίπου 15 mg μία φορά την ημέρα σε κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg έδειξαν αναλογικότητα της δόσης. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση περιορισμένη από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση.

Η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διατομεακή μεταβλητότητα (CV%) που κυμαίνεται από 30% έως 40%.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σημείο απελευθέρωσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αναφέρθηκε μείωση κατά 29% και 56% στην AUC και την C_{max} σε σύγκριση με το υμένια διασπειρόμενο στο στόμα όταν η ριβαροξαμπάνη σε κόκκους απελευθερώνεται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου. Η έκθεση μειώνεται περαιτέρω όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου ή στο ανερχόμενο κόλον. Επομένως, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης στο άπω τμήμα του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

Η βιοϊσοδυναμία αποδείχθηκε για το στοματικό διαλυόμενο σκεύασμα σε σύγκριση με τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα στη δόση των 10 mg σε κατάσταση νηστείας, καθώς και για τη δόση των 20 mg σε κατάσταση σίτισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παιδιά έλαβαν υμένια διασπειρόμενα στο στόμα ριβαροξαμπάνη ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το γεύμα ή την πρόσληψη τροφής και με μια τυπική δόση υγρού για να εξασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολογία στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά από στοματική χορήγηση ως υμένια διασπειρόμενα στο στόμα ή κόκκοι για πόσιμο εναιώρημα σε παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ του υμένια διασπειρόμενο στο στόμα και των κόκκων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, επομένως η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά είναι άγνωστη. Παρατηρήθηκε μείωση της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας με την αύξηση της δόσης (σε mg/kg σωματικού βάρους), γεγονός που υποδηλώνει περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμη και όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή. Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα 20 mg ριβαροξαμπάνης πρέπει να λαμβάνονται με τροφή ή με φαγητό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, περίπου 92% έως 95%, με την αλβουμίνη του ορού να αποτελεί το κύριο συστατικό πρόσδεσης. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σύνδεση της ριβαροξαμπάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ειδικά για παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Το V_(ss) που εκτιμάται μέσω μοντελοποίησης φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό παιδιών (ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά από από του στόματος χορήγηση ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 L για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Τα *in vitro* δεδομένα δεν υποδεικνύουν σχετικές διαφορές στη σύνδεση της ριβαροξαμπάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε παιδιά διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η V_{ss} που εκτιμήθηκε μέσω μοντελοποίησης φαρμακοκινητικής σε παιδιά (ηλικίας 0 έως < 18 ετών) μετά από χορήγηση ριβαροξαμπάνης από στόματος εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με μια αλλομετρική συνάρτηση, με μέσο όρο 113 L για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Στους ενήλικες, περίπου τα 2/3 της χορηγούμενης δόσης ριβαροξαμπάνης υφίστανται μεταβολική αποικοδόμηση, με το ήμισυ να αποβάλλεται από τα νεφρά και το άλλο ήμισυ να αποβάλλεται από τα

κόπρανα. Το τελευταίο 1/3 της χορηγούμενης δόσης υφίσταται άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής έκκρισης. Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω των μηχανισμών CYP3A4, CYP2J2 και CYP-ανεξάρτητων μηχανισμών. Η οξειδωτική αποικοδόμηση του μορφολινικού τμήματος και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών είναι οι κύριες θέσεις βιομετασχηματισμού. Με βάση *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι υπόστρωμα των μεταφορικών πρωτεϊνών P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού). Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς να υπάρχουν σημαντικοί ή ενεργοί κυκλοφορούντες μεταβολίτες. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά από στοματική χορήγηση, η αποβολή περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα συμβαίνει με τελικούς χρόνους ημιζωής 5 έως 9 ωρών σε νεαρά άτομα και με τελικούς χρόνους ημιζωής 11 έως 13 ωρών σε ηλικιωμένα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Στους ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

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

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Στους ενήλικες, τα ακραία σωματικά βάρη (< 50 kg ή < 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Στα παιδιά, η δόση της ριβαροξαμπάνης χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν έδειξε σχετική επίδραση του υποβάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη στα παιδιά.

Διαφυλετικές διαφορές

Στους ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφυλετικές διαφορές μεταξύ καυκάσιων, αφροαμερικανών, ισπανόφωνων, ιαπώνων ή κινεζών ασθενών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της ριβαροξαμπάνης.

Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφυλετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός Ιαπωνίας και Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ενήλικες ασθενείς με κίρρωση και ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινομημένοι ως Child Pugh A) παρουσίασαν μόνο μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές της AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με αυτές της αντίστοιχης ομάδας υγιών μαρτύρων. Σε ασθενείς με κίρρωση και μέτρια έκπτωση της ηπατικής

λειτουργίας (ταξινομημένοι ως Child Pugh B), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε 2,6 φορές. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης μειωμένη νεφρική αποβολή της ριβαροξαμπάνης, παρόμοια με τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

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

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχή της πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη που συσχετίζεται με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε μέσω μετρήσεων της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης

50 - 80 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις ήταν πιο έντονες. Σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Χα του αυξήθηκε κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές αντίστοιχα σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά 1,3, 2,2 και 2,4 φορές αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Λόγω της υψηλής σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός πειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²).

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς

Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της οξείας DVT 20 mg μία φορά την ημέρα, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (90% διάστημα πρόβλεψης) 2 - 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (που αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης) ήταν 215 (22 - 535) και 32 (6 - 239) mcg/L, αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία VTE που έλαβαν ριβαροξαμπάνη προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος, με αποτέλεσμα έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με DVT που έλαβαν δόση 20 mg μία φορά την ημέρα, οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90% διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσωπεύουν περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος δόσης συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος όρος (90% διάστημα) των συγκεντρώσεων ριβαροξαμπάνης σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα (mcg/L) ανά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα							
n.d.	N	12 - < 18 έτη	N	6 - < 12 ετών			
2,5-4 ώρες μετά	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)			
20-24 ώρες	151	20,6	24	15,9			

μετά		(5,69-66,5)		(3,42-45,5)				
δύο φορές την ημέρα	N	6 -< 12 έτη	N	2 -< 6 έτη	N	0,5 -< 2 έτη		
2,5-4 ώρες μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 ώρες μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (δ.δ.-δ.δ.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 έτη	N	Γέννηση - < 2 ετών	N	0,5 -< 2 έτη	N	Γέννηση - < 0,5 έτη
0,5-3 ώρες μετά	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 ώρες μετά	3	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)

o.d. = μία φορά την ημέρα, b.i.d. = δύο φορές την ημέρα, t.i.d. τρεις φορές την ημέρα, n.c. = δεν υπολογίστηκε

Οι τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) αντικαταστάθηκαν από το 1/2 LLOQ για τον υπολογισμό των στατιστικών (LLOQ = 0,5 mcg/L).

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων PD τελικών σημείων (αναστολή του παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση ενός ευρέος φάσματος δόσεων (5 - 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο Emax. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής τομής περιέγραψε γενικά καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Neoplastin PT, το βασικό PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 δευτερόλεπτα/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στις Φάσεις II και III ήταν συνεπή με τα δεδομένα που καθορίστηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανέναν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας από εφάπαξ δόση, φωτοτοξικότητας, γενετοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης οφείλονταν κυρίως στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή τοξικότητα (απώλεια μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλές ανοιχτόχρωμες κηλίδες στο ήπαρ) και αυξημένη συχνότητα κοινών δυσπλασιών καθώς και αλλαγές στον πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στη μελέτη πριν και μετά τον τοκετό σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως 3 μηνών, ξεκινώντας από την 4η ημέρα μετά τον τοκετό, και έδειξε αύξηση της αιμορραγίας στην περιοχή γύρω

από το νησί που δεν σχετίζεται με τη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοξικότητας σε συγκεκριμένους οργάνους-στόχους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Ποβιδόνη K30
Μακρογλυκερόλη υδροξυστεατικό
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Σουκραλόζη
Μαλτοδεξτρίνη
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου
Αρωματικό μέντας
Τριαιθυλο κιτρικό
Γλυκερόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα συσκευάζεται σε συσκευασία 4 στρωμάτων (δηλ. χαρτί/PET/Alu/PE-φακελίσκος)

Μέγεθος συσκευασίας

10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης γκρίσης: :

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Αυστρία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ πρέπει να παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο πριν από την κυκλοφορία, το οποίο απευθύνεται σε όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Svariya. Το εκπαιδευτικό πακέτο έχει ως στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Svariya και την παροχή οδηγιών για τον τρόπο διαχείρισης αυτού του κινδύνου. Το εκπαιδευτικό πακέτο για τους ιατρούς πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό συνταγογράφησης
- Κάρτες προειδοποίησης ασθενών [Κείμενο που περιλαμβάνεται στο παράρτημα III]
 - Patient Alert Cards (Svariya granules for oral suspension) [Text included in Annex III]

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του οδηγού συνταγογράφησης, καθώς και ένα σχέδιο επικοινωνίας, με την αρμόδια εθνική αρχή κάθε κράτους μέλους πριν από τη διανομή του εκπαιδευτικού πακέτου σε κάθε Κράτος Μέλος. Ο οδηγός συνταγογράφησης πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα ασφαλείας:

- Λεπτομέρειες σχετικά με τους πληθυσμούς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορ
- Συστάσεις για μείωση της δόσης σε πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο
- Οδηγίες σχετικά με τη μετάβαση από ή προς τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη
- Την ανάγκη λήψης των 15 mg και 20 mg με τροφή
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Χρήση δοκιμασιών πήξης και ερμηνεία των αποτελεσμάτων
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με:
 - Τα σημεία ή τα συμπτώματα αιμορραγίας και τότε πρέπει να αναζητήσουν βοήθεια από έναν επαγγελματία υγείας.
 - Τη σημασία της συμμόρφωσης με τη θεραπεία
 - Την ανάγκη λήψης των 15 mg και 20 mg με τροφή
 - Την ανάγκη να έχουν πάντα μαζί τους την Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενή που περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία
 - Της ανάγκης να ενημερώνουν τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν Svariya, εάν χρειαστεί να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει επίσης να παρέχει μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμάκου, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο παράρτημα ΙΙΙ.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή ανασύσταση και ο χειρισμός της ριβαροξαμπάνης κοκκία για πόσιμο εναώρημα, ένα εκπαιδευτικό βίντεο για παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και φροντιστές θα διατίθεται ηλεκτρονικά από τον ΚΑΚ στις ιστοσελίδες της εταιρείας (σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις). Ο ΚΑΚ αποστέλλει ειδοποιήσεις σε πιθανούς συνταγογράφους σύμφωνα με το σχέδιο επικοινωνίας που έχει συμφωνηθεί με την εθνική αρμόδια αρχή, όπου περιγράφονται λεπτομερώς η τοποθεσία του βίντεο εκπαίδευσης, η αναγκαιότητα της εκπαίδευσης και η τεκμηρίωση της εκπαίδευσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 10 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
ριβαροξαμπάνη

2. ΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ/ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ/ΩΝ ΟΥΣΙΑΣ/ΩΝ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ

Περιέχει υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. Φαρμακευτική μορφή και περιεχόμενο

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

5. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΕΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΥΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΕΜΠΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ<

Παρτίδα

14 ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE

Svariya 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΔΙΑΣΤΑΤΟΣ BARCODE

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ

PC
SN
NN

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Svariya 15 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
ριβαροξαμπάνη

2. ΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ/ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ/ΩΝ ΟΥΣΙΑΣ/ΩΝ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ

Περιέχει υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. Φαρμακευτική μορφή και περιεχόμενο

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

5. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΕΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΧΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΥΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΕΜΠΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ<

Παρτίδα

14 ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE

Svariya 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΔΙΑΣΤΑΤΟΣ BARCODE

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ

PC
SN
NN

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 20 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
ριβαροξαμπάνη

2. ΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ/ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ/ΩΝ ΟΥΣΙΑΣ/ΩΝ

Κάθε υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 20 mg Rivaroxaban

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ

Περιέχει υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. Φαρμακευτική μορφή και περιεχόμενο

Υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

5. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΕΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΥΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΕΜΠΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ<

Παρτίδα

14 ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE

Svariya 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΔΙΑΣΤΑΤΟΣ BARCODE

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Svariya 10 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4 ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ξεκολλήστε εδώ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Svariya 15 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4 ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ξεκολλήστε εδώ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Svariya 20 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4 ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ξεκολλήστε εδώ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα]

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
Shilpa (λογότυπο)

Svariya 10 mg (επιλέξτε το κουτάκι για να σημειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση)
Svariya 15 mg (επιλέξτε το κουτάκι για να σημειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση)
Svariya 20 mg (επιλέξτε το κουτάκι για να σημειώσετε τη συνταγογραφημένη δόση)

- ♦ Φυλάξτε αυτή την κάρτα πάντα μαζί σας
- ♦ Παρουσιάστε αυτή την κάρτα σε κάθε ιατρό ή οδοντίατρο πριν από τη θεραπεία

Λαμβάνω αντιπηκτική αγωγή με Svariya (ριβαροξαμπάνη)

Όνομα:

Διεύθυνση:

Ημερομηνία γέννησης:

Βάρος:

Άλλα φάρμακα / παθήσεις:

Σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, παρακαλώ ειδοποιήστε:

Όνομα γιατρού:

Τηλέφωνο γιατρού:

Σφραγίδα γιατρού:

Παρακαλώ ενημερώστε επίσης:

Όνομα:

Τηλέφωνο:

Σχέση:

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας:

- ♦ Οι τιμές INR δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται, καθώς δεν αποτελούν αξιόπιστο μέτρο της αντιπηκτικής δράσης του Svariya.

Τι πρέπει να γνωρίζω για το Svariya;

- ♦ Το Svariya αραιώνει το αίμα, προλαμβάνοντας την εμφάνιση επικίνδυνων θρόμβων.
- ♦ Το Svariya πρέπει να λαμβάνεται ακριβώς όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο ιατρός σας. Για να εξασφαλίσετε τη βέλτιστη προστασία από θρόμβους αίματος, **μην παραλείπετε ποτέ μια δόση.**
- ♦ Δεν πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Svariya χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον ιατρό σας, καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος θρόμβων στο αίμα.
- ♦ Ενημερώστε τον ιατρό σας για οποιαδήποτε άλλα φάρμακα παίρνετε, πήρατε πρόσφατα ή σκοπεύετε να αρχίσετε να παίρνετε, πριν αρχίσετε να παίρνετε το Svariya.
- ♦ Ενημερώστε τον ιατρό σας ότι παίρνετε Svariya πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

Πότε πρέπει να ζητήσω τη συμβουλή του επαγγελματία υγείας μου;

Όταν παίρνετε ένα αντιπηκτικό όπως το Svariya, είναι σημαντικό να γνωρίζετε τις πιθανές παρενέργειές του. Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή παρενέργεια. Μην αρχίσετε να παίρνετε Svariya αν γνωρίζετε ότι διατρέχετε κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον ιατρό σας. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας αν έχετε οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας, όπως τα ακόλουθα:

- ♦ πόνος
- ♦ πρήξιμο ή δυσφορία
- ♦ πονοκέφαλος, ζάλη ή αδυναμία

- ♦ ασυνήθιστοι μώλωπες, ρινορραγίες, αιμορραγία των ούλων, κοψίματα που χρειάζονται πολύ χρόνο για να σταματήσουν να αιμορραγούν
- ♦ εμμηνορροϊκή ροή ή κοιλιακή αιμορραγία που είναι βαρύτερη από το φυσιολογικό
- ♦ αίμα στα ούρα, το οποίο μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα ή μαύρα κόπρανα
- ♦ βήχας με αίμα ή έμετος με αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους καφέ

Πώς πρέπει να παίρνω το Svariya;

- ♦ Για να εξασφαλίσετε τη βέλτιστη προστασία, το Svariya
 - 10 mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή
 - 15 mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή
 - 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Svariya 10 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα ριβαροξαμπάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Svariya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Svariya
3. Πώς να πάρετε το Svariya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Svariya
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Svariya και ποια είναι η χρήση του

Το Svariya περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη και χρησιμοποιείται σε ενήλικες για

- την πρόληψη θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. Ο γιατρός σας σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο επειδή μετά από μια χειρουργική επέμβαση διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος.
- τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (βαθιά φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή) και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών και/ή των πνευμόνων σας.

Το Svariya ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικά. Δρα αναστέλλοντας έναν παράγοντα πήξης του αίματος (παράγοντα Xa) και μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να σχηματίζει θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Svariya

Μην πάρετε το Svariya

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπερβολική αιμορραγία
- εάν έχετε ασθένεια ή πάθηση σε όργανο του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμός ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στα μάτια)
- εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός εάν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή ή λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικής ή αρτηριακής γραμμής για να την διατηρήσετε ανοιχτή
- εάν έχετε ηπατική νόσο που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Svariya και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Svariya.

Λάβετε ιδιαίτερη προσοχή με το Svariya

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως μπορεί να συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως:
 - μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσος, καθώς η νεφρική σας λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα στον οργανισμό σας
 - εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), όταν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή ή ενώ λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικής ή αρτηριακής γραμμής για να την διατηρήσετε ανοιχτή (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Svariya»)
 - διαταραχές της πήξης
 - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, που δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
 - ασθένειες του στομάχου ή του εντέρου που μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου, π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ασθένεια κατά την οποία το οξύ του στομάχου ανεβαίνει στον οισοφάγο) ή όγκων που βρίσκονται στο στομάχι, στα έντερα, στο γεννητικό σύστημα ή στο ουροποιητικό σύστημα
 - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των ματιών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
 - πνευμονική νόσος όπου οι βρόγχοι σας είναι διευρυμένοι και γεμάτοι πύον (βρογχεκτασία) ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα σας
- εάν έχετε τεχνητή καρδιακή βαλβίδα
- εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία πρέπει να αλλάξει.
- εάν ο γιατρός σας διαπιστώσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή εάν έχει προγραμματιστεί άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του θρόμβου αίματος από τους πνεύμονές

Εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση

- Είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε το Svariya πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν η επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη (π.χ. για επισκληρίδιο ή σπονδυλικό αναισθησία ή ανακούφιση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε το Svariya ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας
 - Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας, καθώς απαιτείται επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Svariya 10 mg δικά **δεν συνιστάται για άτομα κάτω των 18 ετών**. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Svariya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

- Εάν παίρνετε
 - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη), εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
 - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης)

- ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
- ορισμένα αντιικά φάρμακα για τον HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως η βαρφαρίνη και η ακενοκουμαρόλη)
- αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- δρονεδαρόνη, φάρμακο για τη θεραπεία ανώμαλων καρδιακών παλμών
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs))

Εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya, επειδή η δράση του Svariya μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενή παρακολούθηση. Εάν ο γιατρός σας θεωρεί ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έλκους στο στομάχι ή στο έντερο, μπορεί επίσης να σας χορηγήσει προληπτική αγωγή για τα έλκη.

- Εάν παίρνετε
 - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
 - Βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη
 - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

Εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya, επειδή η δράση του Svariya μπορεί να μειωθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε θεραπεία με Svariya και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Svariya εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε ένα αξιόπιστο αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Svariya. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει πώς πρέπει να αντιμετωπιστεί η περίπτωση σας.

Οδήγηση και χρήση μηχανημάτων

Το Svariya μπορεί να προκαλέσει ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε, να οδηγείτε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

Το Svariya περιέχει μακρογλυκερόλη υδροξυστεατική και νάτριο

Η μακρογλυκερόλη υδροξυστεατική μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μεμβράνη, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να παίρνετε το Svariya

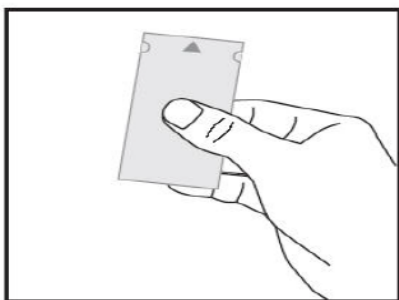
Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τα υμένα διασπειρόμενα στο στόμα Svariya 10 mg προορίζονται για από στόματος χρήση και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή και επίσης με ή χωρίς νερό. Αφήστε το υμένιο να διαλυθεί στο στόμα σας πριν το καταπιείτε με σάλιο.

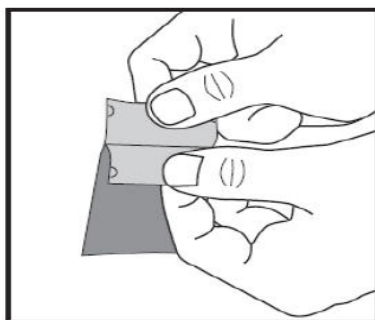
Οδηγίες χειρισμού του Svariya

Σημαντικό: Μην χειρίζεστε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα με βρεγμένα χέρια.

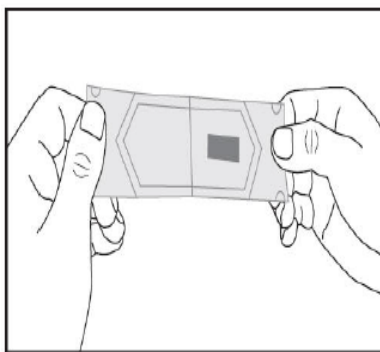
- Πάρτε ένα φακελίσκο, εντοπίστε το σημείο με το βέλος σε μία από τις μικρότερες πλευρές και κρατήστε το φακελίσκο με αυτή την πλευρά προς τα πάνω.



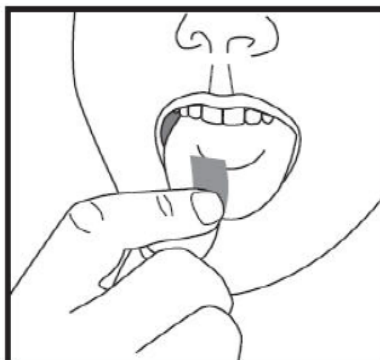
- b) Αποκόλλησε απαλά τα δύο μέρη του φακελίσκου στο σημείο που βρίσκεται το βέλος. Τώρα μπορείτε να κρατήσετε κάθε μέρος μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χρησιμοποιώντας το ένα χέρι για κάθε μέρος.



- c) Σκίστε προσεκτικά τα δύο μέρη του φακελίσκου σε αντίθετες κατευθύνσεις μέχρι να διαχωριστούν. Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα είναι πλέον ορατό και βρίσκεται σε ένα από τα διαχωρισμένα μέρη του φακελίσκου.



- d) Βγάλτε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα με στεγνά δάχτυλα από το φακελίσκο και βάλτε το στο στόμα σας, απευθείας πάνω στη γλώσσα. Θα διαλυθεί γρήγορα, ώστε να μπορεί να καταπωθεί εύκολα.



Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να τοποθετείται στο στόμα, πάνω στη γλώσσα. Το στόμα σας πρέπει να είναι άδειο και τα δάχτυλά σας στεγνά πριν τοποθετήσετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα στη γλώσσα. Πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις ανοιχτεί ο φακελίσκος.

Πόσο να πάρετε

- Για την πρόληψη θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος,
Η συνιστώμενη δόση είναι ένα Svariya 10 mg υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μία φορά την ημέρα.
- Για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας, καθώς και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος

Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας θρόμβων αίματος, η συνιστώμενη δόση είναι είτε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα 10 mg μία φορά την ημέρα είτε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα 20 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει Svariya 10 mg μία φορά την ημέρα.

Το Svariya 10 mg υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Πότε να παίρνετε το Svariya

Λάβετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα κάθε μέρα μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να σταματήσετε.

Προσπαθήστε να λαμβάνετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα την ίδια ώρα κάθε μέρα, για να σας βοηθά να το θυμάστε.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για την πρόληψη θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος:

Πάρτε το πρώτο υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα 6 - 10 ώρες μετά την επέμβαση.

Εάν έχετε υποβληθεί σε μεγάλη επέμβαση ισχίου, συνήθως θα παίρνετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα για 5 εβδομάδες.

Εάν έχετε υποβληθεί σε μεγάλη επέμβαση στο γόνατο, συνήθως θα παίρνετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα για 2 εβδομάδες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Svariya από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει υπερβολική δόση Svariya υμένια διασπειρόμενα στο στόμα. Η λήψη υπερβολικής δόσης Svariya αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Svariya

Εάν ξεχάσατε να πάρετε μια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Πάρτε το επόμενο υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα την επόμενη μέρα και στη συνέχεια συνεχίστε να παίρνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μία φορά την ημέρα, όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Svariya

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Svariya χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, επειδή το Svariya προλαμβάνει την ανάπτυξη μιας σοβαρής πάθησης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως και άλλα παρόμοια φάρμακα για τη μείωση του σχηματισμού θρόμβων αίματος, το Svariya μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία που ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σημεία αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονομερή αδυναμία, έμετο, σπασμούς, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία του αυχένα. Πρόκειται για σοβαρή ιατρική επείγουσα κατάσταση. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!)
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλος, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, πόνος στο στήθος ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενή παρακολούθηση ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **Σημεία σοβαρών δερματικών αντιδράσεων**

- εξάπλωση έντονου δερματικού εξανθήματος, φουσκάλες ή βλάβες των βλεννογόνων, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, ανωμαλίες στο αίμα και συστηματική νόσο (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (έως 1 στα 10.000 άτομα).

- **Σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση και δυσκολία στην αναπνοή, ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η συχνότητα των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνια (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα) και ασυνήθιστη (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).

Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να προκαλέσει ωχρότητα του δέρματος και αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, ουρογεννητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία), ρινορραγία, αιμορραγία στα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το λευκό του ματιού)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- βήχας με αίμα
- αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- εκροή αίματος ή υγρού από χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο στα άκρα
- πόνος στα άκρα
- διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών (μπορεί να παρατηρηθεί σε εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, αίσθημα ή έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι ζάλη ή λιποθυμία όταν σηκώνεστε όρθιοι)
- μείωση της γενικής δύναμης και ενέργειας (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη

- εξάνθημα, κνησμός του δέρματος
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλ. παραπάνω, σημεία αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που είναι κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος (μπορεί να παρατηρηθεί σε εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση της χολερυθρίνης, ορισμένων ενζύμων του παγκρέατος ή του ήπατος ή του αριθμού των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αδιαθεσία
- ταχύτερος καρδιακός ρυθμός
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αιμορραγία σε μυ
- χολοστάση (μειωμένη ροή χολής), ηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- τοπικό οίδημα
- συσσώρευση αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική χώρα ως επιπλοκή της καρδιακής επέμβασης κατά την οποία εισάγεται καθετήρας στην αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα)

- συσσώρευση ηωσινοφίλων, ενός τύπου λευκών κοκκιοκυτταρικών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στους πνεύμονες (ηωσινοφιλική πνευμονία)

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

- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στους νεφρούς, μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα, που οδηγεί σε ανικανότητα των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά)
- αύξηση της πίεσης στους μυς των ποδιών ή των χεριών μετά από αιμορραγία, που οδηγεί σε πόνο, πρήξιμο, αλλοίωση της αίσθησης, μούδιασμα ή παράλυση (σύνδρομο διαμερίσματος μετά από αιμορραγία)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Svariya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε φακελίσκο μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία και το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιήτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Svariya

- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη
- Τα άλλα συστατικά είναι
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, ποβιδόνη K30, υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη, λαουρυλοθειικό νάτριο, σουκραλόζη, μαλτοδεξτρίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, άρωμα μέντας, τριαιθυλοκυττρικό, γλυκερόλη

Εμφάνιση του Svariya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Svariya 10 mg υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα είναι ένα ανοιχτό κόκκινο, ορθογώνιο, λεπτό υμένιο που διαλύεται στο στόμα.

Κάθε μεμβράνη που διαλύεται στο στόμα συσκευάζεται σε συσκευασία 4 στρωμάτων (δηλ. χαρτί/PET/Alu/PE-φακελίσκος)

Μέγεθος συσκευασίας

10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),
Ισπανία

Παρασκευαστής

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Svariya 15 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
Svariya 20 mg υμένια διασπειρόμενα στο στόμα
ριβαροξαμπάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή, τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Svariya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Svariya
3. Πώς να πάρετε το Svariya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Svariya
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Svariya και ποια είναι η χρήση του

Το Svariya περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη.

Το Svariya χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- την πρόληψη θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία του σώματος, εάν πάσχετε από μια μορφή αρρυθμίας που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.
- τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (βαθιά φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή) και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών και/ή των πνευμόνων σας.

Το Svariya χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών και με σωματικό βάρος 30 kg ή περισσότερο για:

- τη θεραπεία θρόμβων αίματος και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες ή στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων, μετά από αρχική θεραπεία τουλάχιστον 5 ημερών με ενέσιμα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρόμβων αίματος.

Το Svariya ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικά. Δρα αναστέλλοντας έναν παράγοντα πήξης του αίματος (παράγοντα Xa) και μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να σχηματίζει θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Svariya

Μην πάρετε το Svariya

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπερβολική αιμορραγία
- εάν έχετε ασθένεια ή πάθηση σε όργανο του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμός ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στα μάτια)
- εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός εάν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή ή λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικής ή αρτηριακής γραμμής για να την διατηρήσετε ανοιχτή
- εάν έχετε ηπατική νόσο που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Svariya και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Svariya.

Λάβετε ιδιαίτερη προσοχή με το Svariya

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως μπορεί να συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως:
 - σοβαρή νεφρική νόσος για ενήλικες και μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσος για παιδιά και εφήβους, καθώς η νεφρική σας λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα στον οργανισμό σας
 - εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), όταν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή ή ενώ λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικής ή αρτηριακής γραμμής για να την διατηρήσετε ανοιχτή (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Svariya»)
 - διαταραχές της πήξης
 - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, που δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
 - ασθένειες του στομάχου ή του εντέρου που μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου, π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ασθένεια κατά την οποία το οξύ του στομάχου ανεβαίνει στον οισοφάγο) ή όγκοι που βρίσκονται στο στομάχι, τα έντερα, το γεννητικό σύστημα ή το ουροποιητικό σύστημα
 - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των ματιών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
 - πνευμονική νόσος όπου οι βρόγχοι σας είναι διευρυμένοι και γεμάτοι πύον (βρογχεκτασία) ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα σας
- εάν έχετε τεχνητή καρδιακή βαλβίδα
- εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε το γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία πρέπει να αλλάξει.
- εάν ο γιατρός σας διαπιστώσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή εάν έχει προγραμματιστεί άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του θρόμβου αίματος από τους πνεύ

Εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση

- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Svariya πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν η επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη (π.χ. για επισκληρίδιο ή σπονδυλική αναισθησία ή ανακούφιση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Svariya πριν και μετά την ένεση ή την αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας
 - ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας, επειδή απαιτείται επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Svariya υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα **δεν συνιστάται για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 30 kg.**

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Svariya σε παιδιά και εφήβους στις ενδείξεις για ενήλικες.

Άλλα φάρμακα και Svariya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

- Εάν παίρνετε
 - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη), εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
 - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης)

- ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
- ορισμένα αντιικά φάρμακα για τον HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως η βαρφαρίνη και η ακενοκουμαρόλη)
- αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- δρονεδρόνη, φάρμακο για τη θεραπεία ανώμαλων καρδιακών παλμών
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs))

Εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya, επειδή η δράση του Svariya μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενή παρακολούθηση. Εάν ο γιατρός σας θεωρεί ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έλκους στο στομάχι ή στο έντερο, μπορεί επίσης να σας χορηγήσει προληπτική αγωγή για τα έλκη.

- Εάν παίρνετε
 - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
 - Βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη
 - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

Εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Svariya, επειδή η δράση του Svariya μπορεί να μειωθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε θεραπεία με Svariya και εάν πρέπει να παραμείνετε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Svariya εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε ένα αξιόπιστο αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Svariya. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει πώς πρέπει να αντιμετωπιστεί η περίπτωση σας.

Οδήγηση και χρήση μηχανημάτων

Το Svariya μπορεί να προκαλέσει ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε, να οδηγείτε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

Το Svariya περιέχει μακρογλυκερόλη υδροξυστεατική και νάτριο

Η μακρογλυκερόλη υδροξυστεατική μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μεμβράνη, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο»

3. Πώς να παίρνετε το Svariya

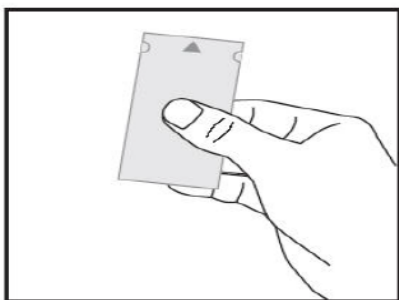
Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

Τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα Svariya 15 mg και 20 mg προορίζονται για από στόματος χρήση και πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, με ή χωρίς νερό. Αφήστε το υμένιο να διαλυθεί στο στόμα σας πριν το καταπιείτε με σάλιο.

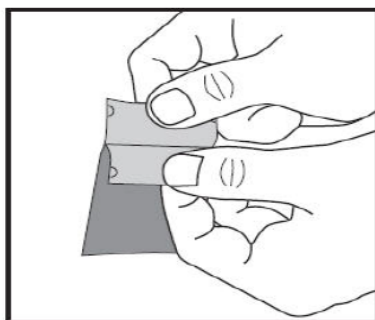
Οδηγίες χειρισμού του Svariya

Σημαντικό: Μην χειρίζεστε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα με βρεγμένα χέρια.

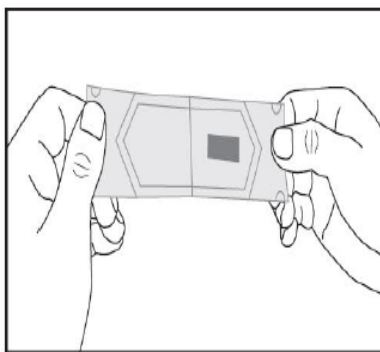
- Πάρτε ένα φακελίσκο εντοπίστε το σημείο με το βέλος σε μία από τις μικρότερες πλευρές και κρατήστε το φακελίσκο με αυτή την πλευρά προς τα πάνω.



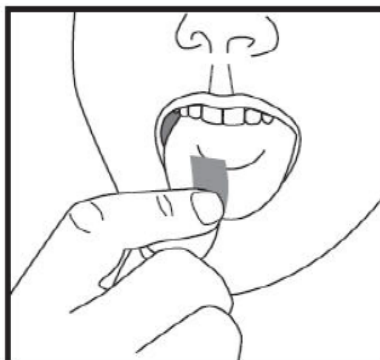
- b) Αποκόλληστε απαλά τα δύο μέρη του φακελίσκου στο σημείο που βρίσκεται το βέλος. Τώρα μπορείτε να κρατήσετε κάθε μέρος μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χρησιμοποιώντας το ένα χέρι για κάθε μέρος.



- c) Σκίστε προσεκτικά τα δύο μέρη του φακελίσκου σε αντίθετες κατευθύνσεις μέχρι να διαχωριστούν. Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα είναι πλέον ορατό και βρίσκεται σε ένα από τα διαχωρισμένα μέρη του φακελίσκου.



- d) Βγάλτε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα με στεγνά δάχτυλα από το φακελίσκο και βάλτε το στο στόμα σας, απευθείας πάνω στη γλώσσα σας. Θα διαλυθεί γρήγορα, ώστε να μπορεί να καταπωθεί εύκολα.



Το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα πρέπει να τοποθετείται στο στόμα, πάνω στη γλώσσα. Το στόμα σας πρέπει να είναι άδειο και τα δάχτυλά σας στεγνά πριν τοποθετήσετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα στη γλώσσα. Πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το άνοιγμα του φακελίσκου

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες

- Για την πρόληψη θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία του σώματος
Η συνιστώμενη δόση είναι ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα.
Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, η δόση μπορεί να μειωθεί σε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 15 mg μία φορά την ημέρα.
- Εάν χρειάζεστε μια επέμβαση για τη θεραπεία φραγμένων αιμοφόρων αγγείων στην καρδιά σας (που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία επέμβαση - PCI με την εισαγωγή ενός στεντ), υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη μείωση της δόσης σε ένα υμένιο Svariya 15 mg μία φορά την ημέρα (ή σε ένα υμένιο Svariya 10 mg μία φορά την ημέρα σε περίπτωση που τα νεφρά σας δεν λειτουργούν σωστά) επιπλέον ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου όπως η κλοπιδογρέλη.
- Για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας, καθώς και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος
Η συνιστώμενη δόση είναι ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Για τη θεραπεία μετά από 3 εβδομάδες, η συνιστώμενη δόση είναι ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα.
Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας θρόμβων αίματος, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει τη θεραπεία είτε με ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα 10 mg μία φορά την ημέρα είτε με ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα 20 mg μία φορά την ημέρα.
Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα και λαμβάνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 20 mg μία φορά την ημέρα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση για τη θεραπεία μετά από 3 εβδομάδες σε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 15 mg μία φορά την ημέρα, εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο εμφάνισης άλλου θρόμβου αίματος.

Παιδιά και έφηβοι

Η δόση του Svariya εξαρτάται από το σωματικό βάρος και θα υπολογιστεί από τον γιατρό.

- Η συνιστώμενη δόση για παιδιά και εφήβους με **σωματικό βάρος μεταξύ 30 kg και κάτω των 50 kg** είναι **ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 15 mg** μία φορά την ημέρα.
- Η συνιστώμενη δόση για παιδιά και εφήβους με **σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο** είναι **ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα Svariya 20** μία φορά την ημέρα.

Λάβετε κάθε δόση Svariya με ένα ποτό (π.χ. νερό ή χυμό) κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Λάβετε τα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα κάθε μέρα περίπου την ίδια ώρα. Σκεφτείτε να ρυθμίσετε ένα ξυπνητήρι για να σας υπενθυμίζει.

Για τους γονείς ή τους φροντιστές: παρακαλείστε να παρακολουθείτε το παιδί για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνει την πλήρη δόση.

Δεδομένου ότι η δόση του Svariya βασίζεται στο σωματικό βάρος, είναι σημαντικό να τηρείτε τις προγραμματισμένες επισκέψεις στον γιατρό, καθώς η δόση μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή ανάλογα με τις μεταβολές του βάρους.

Μην προσαρμόζετε ποτέ τη δόση του Svariya μόνοι σας. Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη δόση, εάν είναι απαραίτητο.

Μην χωρίζετε το υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα σε δύο μέρη για να χορηγήσετε μέρος της δόσης. Εάν απαιτείται χαμηλότερη δόση, χρησιμοποιήστε την εναλλακτική μορφή της ριβαροξαμπάνης (κόκκοι για πόσιμο εναιώρημα).

Εάν φτύσετε τη δόση ή κάνετε εμετό

- λιγότερο από 30 λεπτά μετά τη λήψη του Svariya, πάρτε μια νέα δόση.
- περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη λήψη του Svariya, μην πάρετε νέα δόση. Σε αυτή την περίπτωση, πάρτε την επόμενη δόση Svariya την συνήθη ώρα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν ξεράσετε επανειλημμένα τη δόση ή κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Svariya.

Πότε να παίρνετε το Svariya

Λάβετε το(α) υμένιο(α) διασπειρόμενο(α) στο στόμα κάθε μέρα μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να σταματήσετε.

Προσπαθήστε να παίρνετε το(α) υμένιο(α) διασπειρόμενο(α) την ίδια ώρα κάθε μέρα, για να σας βοηθά να το θυμάστε.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για την πρόληψη θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία του σώματός σας:

Εάν ο καρδιακός σας ρυθμός πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιοανάταξη, πάρτε το Svariya στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Svariya

Ενήλικες, παιδιά και έφηβοι:

Εάν παίρνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα των 20 mg ή ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα των 15 mg μία φορά την ημέρα και έχετε παραλείψει μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε περισσότερες από ένα υμένια διασπειρόμενα στο στόμα σε μία ημέρα για να αναπληρώσετε την δόση που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα την επόμενη ημέρα και συνεχίστε να παίρνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα μία φορά την ημέρα.

Ενήλικες:

Εάν παίρνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα των 15 mg δύο φορές την ημέρα και έχετε παραλείψει μια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε περισσότερες από δύο υμένια διασπειρόμενα στο στόμα των 15 mg σε μία ημέρα. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, μπορείτε να πάρετε δύο υμένια διασπειρόμενα στο στόμα των 15 mg ταυτόχρονα, ώστε να πάρετε συνολικά δύο υμένια διασπειρόμενα στο στόμα (30 mg) σε μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε ένα υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα των 15 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Svariya από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει υπερβολική δόση Svariya υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα. Η λήψη υπερβολικής δόσης Svariya αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Svariya

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Svariya χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, επειδή το Svariya θεραπεύει και προλαμβάνει σοβαρές παθήσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους

Όπως και άλλα παρόμοια φάρμακα για τη μείωση του σχηματισμού θρόμβων αίματος, το Svariya μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία που ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σημεία αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος, έμετο, σπασμούς, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Πρόκειται για σοβαρή ιατρική επείγουσα κατάσταση. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλος, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, πόνος στο στήθος ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενή παρακολούθηση ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **Σημεία σοβαρών δερματικών αντιδράσεων**

- εξάπλωση έντονου δερματικού εξανθήματος, φουσκάλες ή βλάβες των βλεννογόνων, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, ανωμαλίες στο αίμα και συστηματική νόσο (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (έως 1 στα 10.000 άτομα).

- **Σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση και δυσκολία στην αναπνοή, ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η συχνότητα των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνια (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα) και ασυνήθιστη (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).

Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να προκαλέσει ωχρότητα του δέρματος και αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, ουρογεννητική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία), ρινορραγία, αιμορραγία στα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το λευκό του ματιού)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- βήχας με αίμα
- αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- εκροή αίματος ή υγρού από χειρουργική πληγή
- πρήξιμο στα άκρα
- πόνος στα άκρα
- διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών (μπορεί να παρατηρηθεί σε εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, αίσθημα ή έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι ζάλη ή λιποθυμία όταν σηκώνεστε όρθιοι)
- μείωση της γενικής δύναμης και ενέργειας (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός του δέρματος
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλ. παραπάνω, σημάδια αιμορραγίας)

- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία είναι κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος (μπορεί να παρατηρηθεί σε εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση της χολερυθρίνης, ορισμένων ενζύμων του παγκρέατος ή του ήπατος ή του αριθμού των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αδιαθεσία
- ταχύτερος καρδιακός ρυθμός
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αιμορραγία σε μυ
- χολοστάση (μειωμένη ροή χολής), ηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- τοπικό οίδημα
- συσσώρευση αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική χώρα ως επιπλοκή της καρδιακής επέμβασης κατά την οποία εισάγεται καθετήρας στην αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα)

- συσσώρευση ηωσινοφίλων, ενός τύπου λευκών κοκκιοκυτταρικών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στους πνεύμονες (ηωσινοφιλική πνευμονία)

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

- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στους νεφρούς, μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα, που οδηγεί σε ανικανότητα των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά)
- αύξηση της πίεσης στους μύς των ποδιών ή των χεριών μετά από αιμορραγία, που οδηγεί σε πόνο, πρήξιμο, αλλοίωση της αίσθησης, μούδιασμα ή παράλυση (σύνδρομο διαμερίσματος μετά από αιμορραγία)

Παρενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν Svariya ήταν παρόμοιες σε τύπο με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα.

Παρενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα)

- κεφαλαλγία
- πυρετός
- αιμορραγία από τη μύτη
- έμετος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση της χολερυθρίνης (χολική χρωστική ουσία)
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία είναι κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση σε μια υποκατηγορία της χολερυθρίνης (άμεση χολερυθρίνη, χολική χρωστική ουσία)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Svariya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε φακελίσκο μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία και το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Svariya

- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη
- Τα άλλα συστατικά είναι
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, ποβιδόνη K30, υδροξυστεατικό μακρογλυκερόλη, λαουρυλοθειικό νάτριο, σουκραλόζη, μαλτοδεξτρίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, άρωμα μέντας, τριαιθυλοκυττρικό, γλυκερόλη.

Εμφάνιση του Svariya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Svariya 15 mg και 20 mg υμένιο διασπειρόμενο στο στόμα είναι ένα ανοιχτό κόκκινο, ορθογώνιο, λεπτό υμένιο που διαλύεται στο στόμα.

Κάθε υμένιο που διαλύεται στο στόμα συσκευάζεται σε συσκευασία 4 στρωμάτων (δηλ. χαρτί/PET/Alu/PE- φακελίσκος)

Μέγεθος συσκευασίας

10 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

30 υμένια διασπειρόμενα στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
αριθμός 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Βαρκελώνη),

Ισπανία

Παρασκευαστής

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.