ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 33,92 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ανοικτού κίτρινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “2.5” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xarelto, συγχορηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Το Xarelto, συγχορηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

- *ΟΣΣ*

Οι ασθενείς που παίρνουν Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να παίρνουν μια ημερήσια δόση 75 – 100 mg ΑΣΟ ή μια ημερήσια δόση 75 – 100 mg ΑΣΟ επιπρόσθετα είτε μιας ημερήσιας δόσης 75 mg κλοπιδογρέλης είτε μιας τυπικής ημερήσιας δόσης τικλοπιδίνης.

Η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται συχνά στον ασθενή σταθμίζοντας τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Επέκταση της θεραπείας μετά το πέρας των 12 μηνών θα πρέπει να γίνεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή, αφού υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για αγωγή έως τους 24 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με Xarelto πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά το χρόνο που θα πρέπει κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

- *ΣΝ /ΠΑΝ*

Οι ασθενείς που παίρνουν Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να παίρνουν μια ημερήσια δόση 75 – 100 mg ΑΣΟ.

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

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση τακτικές αξιολογήσεις και πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας.

- *ΟΣΣ, ΣΝ/ΠΑΝ*

Συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό συμβάν ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση του Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του συμβάντος ή της επέμβασης και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

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

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

Δόση που παραλείφθηκε

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση, όπως συνιστάται κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio-INR) μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ.

παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα εχορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

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. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας 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).

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)
Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σωματικό βάρος
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ παραγράφους 4.4 και 5.2)

Φύλο
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δισκίων Xarelto 2,5 mg σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, τα δισκία Xarelto 2,5 mg δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης
Το Xarelto είναι για από στόματος χρήση.
Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Η ταυτόχρονη θεραπεία της ΣΝ/ΠΑΝ με ΑΣΟ σε ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή οποιοδήποτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός ενός μηνός (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με 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

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με τις αντιαιμοπεταλιακές ουσίες ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη.
Σε ασθενείς με ΣΝ / ΠΑΝ με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν ερευνηθεί με ΑΣΟ.
Σε ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Xarelto 2,5 mg δύο φορές ημερησίως έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με τον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν βραχυχρόνια κλοπιδογρέλη. Εάν απαιτείται, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη πρέπει να είναι βραχυχρόνια· η μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλες αντιαιμοπεταλιακές ουσίες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγίες των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη επιπρόσθετα μιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενός ή δύο παραγόντων. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Επιπλέον, 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 οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min. Η χρήση δε 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) στους οποίους συγχορηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xarelto και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερισχύει του κινδύνου αιμορραγίας.

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου
Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

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

- ηλικίας ≥ 75 ετών εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εξατομικευμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
- Ασθενείς με ΣΝ και σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Δεδομένα κλινικής μελέτης δείχνουν ότι τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν λιγότερο από τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με καρκίνο
Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.
Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
Σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες
Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

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

Ασθενείς με ΣΝ ή ΠΑΝ
Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ με προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός του προηγούμενου μηνός δεν μελετήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.3).
Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ δεν μελετήθηκαν. Η θεραπεία με Xarelto 2,5 mg θα πρέπει να αποφεύγεται σε εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση
Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.
Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις στη χρήση Xarelto 2,5 mg μαζί με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Οι αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις συνταγογραφικές πληροφορίες του παρασκευαστή.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto 2,5mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, οι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακοπούν όπως υποδεικνύεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.
Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις
Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της C_{max}. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και C_{max} της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.
Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max}. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά
Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.
Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχορήγησης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης , αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν 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 τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C_{trough} της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς

επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως το CYP3A4.
Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας
Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε 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 στις μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), πνευμονική εμβολή (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	10.225	5 mg ή 10 mg συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν

αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5 %) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8 %).

Πίνακας 2. Ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων* και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Οποιαδήποτε αιμορραγία**	**Αναιμία**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των ασθενών	2,1 % των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.
** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

<u>Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα</u>
Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥ 1/10)
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ Σπάνιες**	**Μη γνωστές**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αριθμού 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			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος[A] αύξηση της GGT[A]	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανο-μένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου
Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά απο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 'Αντιμετώπιση της αιμορραγίας'). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρο γεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί και/ή να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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.
Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa).
Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπεπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι δράσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3

παραγόντων είχε μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χα δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΟΣΣ

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΜΙ) ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST [STEMI], έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST [NSTEMI] ή ασταθής στηθάγχη [UA]). Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ATLAS ΟΣΣ 2 TIMI 51, 15.526 ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία με τρόπο 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, 5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο δύο φορές ημερησίως που συγχορηγήθηκε μόνο με ΑΣΟ ή με ΑΣΟ μαζί με μια θειενοπυριδίνη (κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη). Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ηλικίας κάτω των 55 ετών έπρεπε να έχουν είτε σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ΜΙ. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν 13 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν μέχρι σχεδόν 3 χρόνια. 93,2 % των ασθενών έλαβαν ΑΣΟ ταυτόχρονα με θεραπεία με θειενοπυριδίνη και 6,8 % ΑΣΟ μόνο. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο παραγόντων, 98,8 % έλαβαν κλοπιδογρέλη, 0,9 % έλαβαν τικλοπιδίνη και 0,3 % έλαβαν πρασουγρέλη. Οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη δόση της ριβαροξαμπάνης τουλάχιστον 24 ώρες και έως και 7 ημέρες (μέση τιμή 4,7 ημέρες) μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης και όταν θα έπρεπε κανονικά να διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

Και οι δύο αγωγές ριβαροξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και των 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικές στην περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των CV επεισοδίων σε ένα υπόβαθρο τυπικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η αγωγή των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τη θνησιμότητα, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η χαμηλότερη δόση είχε χαμηλότερους κινδύνους αιμορραγίας, συνεπώς συνιστάται ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συγχορηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του CV θανάτου, ΜΙ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το όφελος προέκυψε κυρίως από μια μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και του ΜΙ και εμφανίστηκε νωρίς, με διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου (βλ. Πίνακα 4 και Σχέδιο 1). Επίσης, το πρώτο δευτερεύον τελικό σημείο (θάνατος από όλα τα αίτια, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μειώθηκε σημαντικά. Μια αναδρομική πρόσθετη ανάλυση κατέδειξε μια ονομαστικά σημαντική μείωση των ποσοστών επίπτωσης θρόμβωσης στο στεντ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 4). Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (μη σχετιζόμενα με αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά TIMI) ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 6). Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν ισορροπημένα μεταξύ της ριβαροξαμπάνης και του εικονικού φαρμάκου για τα συστατικά του σύνθετου τελικού σημείου: θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια, υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινοτρόπους παράγοντες και χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Τα αποτελέσματα ασφάλειας σε αυτή την

υποομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI ήταν συγκρίσιμα με τα γενικά αποτελέσματα ασφάλειας.

Ασθενείς με αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB) και χωρίς ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού/ TIA αποτελούσαν το 80 % του πληθυσμού της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτού του πληθυσμού ασθενών ήταν επίσης σύμφωνα με τα γενικά αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

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

Πληθυσμός μελέτης	**Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο** [α)]	
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 5.114** **n (%)** **Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p** [β)]	**Εικονικό φάρμακο** **N = 5.113** **n (%)**
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	313 (6,1 %) 0,84 (0,72 – 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	320 (6,3 %) 0,83 (0,72 – 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Καρδιαγγειακός θάνατος	94 (1,8 %) 0,66 (0,51 – 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια	103 (2,0 %) 0,68 (0,53 – 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75 – 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	46 (0,9 %) 1,13 (0,74 – 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Θρόμβωση στο στεντ	61 (1,2 %) 0,70 (0,51 – 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

α) τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στεντ)

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά ανώτερο

** ονομαστικά σημαντικό

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

Πληθυσμός μελέτης	**Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε PCI** [α)]	
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 3114** **n (%)** **Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p** [β)]	**Εικονικό φάρμακο** **N = 3096** **n (%)**
Καρδιαγγειακός θάνατος, MI ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0.572	165 (5,3 %)
Καρδιαγγειακός θάνατος	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Θάνατος από όλα τα αίτια	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
MI	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Θρόμβωση στο στεντ	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

α) τροποποιημένη ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας στο ολοκληρωμένο σύνολο ανάλυσης για θρόμβωση στεντ)

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

** ονομαστικά σημαντικό

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

Πληθυσμός μελέτης	**Ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [α)]**	
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg, δύο φορές ημερησίως, N = 5.115 n (%) Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p [β)]**	**Εικονικό φάρμακο N = 5.125 n (%)**
Σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά TIMI μη σχετιζόμενο με CABG*	65 (1,3 %) 3,46 (2,08 – 5,77) p = < 0,001	19 (0,4 %)
Θανατηφόρο αιμορραγικό επεισόδιο	6 (0,1 %) 0,67 (0,24 – 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία	14 (0,3 %) 2,83 (1,02 – 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Υπόταση που απαιτεί θεραπεία με ενδοφλέβιους ινοτρόπους παράγοντες	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Χειρουργική παρέμβαση για συνεχιζόμενη αιμορραγία	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Μετάγγιση 4 ή περισσότερων μονάδων αίματος σε μια περίοδο 48 ωρών	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

α) πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία

β) έναντι εικονικού φαρμάκου, τιμή p Log-Rank

* στατιστικά σημαντικό

Εικόνα 1: Χρόνος για την πρώτη εμφάνιση του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας (Καρδιαγγειακός θάνατος, ΜΙ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)

ΣΝ / ΠΑΝ

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

Άτομα χωρίς συνεχή ανάγκη για θεραπεία με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων τυχαιοποιήθηκαν σε παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως/ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως, σε ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως, ή ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως μόνο, και τα αντίστοιχα εικονικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με ΣΝ είχαν πολυαγγειακή ΣΝ ή/και προηγούμενο ΜΙ. Για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, ήταν απαραίτητη η ύπαρξη αθηροσκλήρωσης που περιλάμβανε τουλάχιστον δύο διαφορετικά τμήματα του αγγειακού δικτύου (συστήματος) ή τουλάχιστον δύο πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.
Οι ασθενείς με ΠΑΝ είχαν προηγούμενες παρεμβάσεις όπως χειρουργική επέμβαση παράκαμψης ή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική ή ακρωτηριασμό σκέλους ή άκρου ποδός για αρτηριακή αγγειακή νόσο ή διαλείπουσα χωλότητα με σφυροβραχιόνιο δείκτη < 0,90 ή/και σημαντική περιφερική αρτηριακή στένωση ή προηγούμενη επαναγγείωση καρωτίδων ή ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση ≥ 50 %.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή ή άλλη εκτός ΑΣΟ αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία και ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 30 % ή κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association, ή οποιοδήποτε ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 1 μηνός ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού ή κενοχωριώδους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως ήταν ανώτερο του ΑΣΟ 100 mg, στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του CV θανάτου, MI, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (βλ. Πίνακα 7 και Εικόνα 2).
Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κύριας έκβασης ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΑΣΟ 100 mg (βλ. Πίνακα 8).
Για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας, το παρατηρούμενο όφελος της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως είχε HR 0,89 (95 % CI 0,7 – 1,1) σε ασθενείς ≥ 75 ετών (επίπτωση: 6,3 % έναντι 7,0 %) και HR = 0,70 (95 % CI 0,6 – 0,8) σε ασθενείς < 75 ετών (3,6 % έναντι 5,0 %). Για μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ISTH, η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου είχε HR 2,12 (95 % CI 1,5 – 3,0) σε ασθενείς ≥ 75 ετών (5,2 % έναντι 2,5 %) και HR = 1,53 (95 % CI 1,2 – 1,9) σε ασθενείς < 75 ετών (2,6 % έναντι 1,7 %).

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

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

Πληθυσμός της μελέτης	**Ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ** [α)]					
Δόση θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N = 9.152**		**ΑΣΟ 100 mg od N = 9.126**			
	Ασθενείς με συμβάντα	**ΚΜ %**	**Ασθενείς με συμβάντα**	**ΚΜ %**	**HR (95 % CI)**	**Τιμή p** [β)]
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΜΙ ή CV θάνατος	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66 – 0,86)	p = 0,00004*
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44 – 0,76)	p = 0,00006
- ΜΙ	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70 – 1,05)	p = 0,14458
- CV θάνατος	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64 – 0,96)	p = 0,02053
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71 – 0,96)	
Οξεία ισχαιμία των άκρων	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32 – 0 ,92)	

α) σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις
β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank
* Η μείωση στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.
bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΜ %: εκτιμήσεις Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου επίπτωσης υπολογισμένου στις 900 ημέρες, CV: καρδιαγγειακός, ΜΙ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, od: άπαξ ημερησίως

Πίνακας 8: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III COMPASS

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

α) σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις
β) έναντι ΑΣΟ 100 mg, τιμή p Log-Rank
bid: δύο φορές ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, αθρ. κίνδυνος: αθροιστική επίπτωση κινδύνου (εκτιμήσεις Kaplan-Meier) στους 30 μήνες, ISTH: Διεθνής Ένωση Θρόμβωσης και Αιμόστασης, od: άπαξ ημερησίως

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

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

Ασθενείς μετά από πρόσφατη επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ.
Στη βασική, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III **VOYAGER PAD**, 6.564 ασθενείς μετά από πρόσφατη επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, εκχωρήθηκαν τυχαία σε μία από δύο ομάδες αντιθρομβωτικής θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως ή ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως, με αναλογία 1:1. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να λαμβάνουν επιπροσθέτως την τυπική δόση κλοπιδογρέλης μία φορά ημερησίως για έως και 6 μήνες. Ο στόχος της μελέτης ήταν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης συν ΑΣΟ για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων ή του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε ασθενείς μετά από πρόσφατες επιτυχείς επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με τεκμηριωμένη μέτρια έως σοβαρή συμπτωματική αθηροσκληρωτική ΠΑΝ των κάτω άκρων που αποδεικνύεται από όλα τα ακόλουθα: κλινικά (δηλ. λειτουργικοί περιορισμοί), ανατομικά (δηλ. απεικονιστικά στοιχεία ΠΑΝ περιφερικά της έξω λαγόνιας αρτηρίας) και αιμοδυναμικά (σφυροβραχιόνιος δείκτης [ABI] ≤ 0,80 ή δακτυλοβραχιόνιος δείκτης [TBI] ≤ 0,60 για ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου ή ABI ≤ 0,85 ή TBI ≤ 0,65 για ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επαναγγείωσης άκρου). Οι ασθενείς που χρειάζονταν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για > 6 μήνες, ή οποιαδήποτε πρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία εκτός από ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη, ή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία, καθώς και οι ασθενείς με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIA, ή οι ασθενείς με eGFR < 15 ml/min αποκλείστηκαν.
Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 24 μήνες και η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,1 έτη. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 67 έτη και το 17% του πληθυσμού των ασθενών ήταν > 75 ετών. Ο διάμεσος χρόνος από την επέμβαση επαναγγείωσης αναφοράς έως την έναρξη της θεραπείας της μελέτης ήταν 5 ημέρες στον συνολικό πληθυσμό (6 ημέρες μετά από χειρουργική και 4 ημέρες μετά από ενδοαγγειακή επαναγγείωση συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων). Συνολικά, το 53,0% των ασθενών έλαβαν βραχυχρόνια θεραπεία υπόβαθρου με κλοπιδογρέλη με διάμεση διάρκεια 31 ημέρες. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, η θεραπεία θα μπορούσε να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν, αλλά όχι αργότερα από 10 ημέρες μετά από μια επιτυχή κατάλληλη επέμβαση επαναγγείωσης και αφού είχε διασφαλιστεί η αιμόσταση.
Η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg μία φορά ημερησίως ήταν ανώτερη στη μείωση της κύριας σύνθετης έκβασης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του CV θανάτου, της οξείας ισχαιμίας των άκρων και

του μείζονος ακρωτηριασμού αγγειακής αιτιολογίας σε σύγκριση με το ΑΣΟ μόνο (βλ. Πίνακα 9). Η κύρια έκβαση ασφάλειας των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων κατά ΤΙΜΙ αυξήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ΑΣΟ, χωρίς αύξηση των θανατηφόρων ή ενδοκρανιακών αιμορραγιών (βλ. Πίνακα 10).
Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας ελέγχθηκαν με προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την VOYAGER PAD φάσης III

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

[α)] σύνολο ανάλυσης σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση, κύριες αναλύσεις· κατακυρωμένο από ICAC

[β)] σύνθετο του MI, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, CV θανάτου (CV θάνατος και άγνωστη αιτία θανάτου), ALI και μείζων ακρωτηριασμός αγγειακής αιτιολογίας

[γ)] λαμβάνεται υπόψη μόνο η πρώτη εμφάνιση του υπό ανάλυση συμβάντος έκβασης εντός του πεδίου εφαρμογής των δεδομένων από έναν συμμετέχοντα

[δ)] Η HR (95% CI) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox διαστρωματωμένο ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως τη μοναδική συμμεταβλητή.

[ε)] Η μονόπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα.

[στ)] Η οξεία ισχαιμία των άκρων ορίζεται ως αιφνίδια σημαντική επιδείνωση της αιμάτωσης των άκρων, είτε με νέο έλλειμμα σφυγμού είτε με ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης (δηλ. θρομβόλυση ή θρομβεκτομή ή επείγουσα επαναγγείωση) και η οποία οδηγεί σε νοσηλεία

* Η μείωση στην έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά ανώτερη.

ALI: οξεία ισχαιμία των άκρων, bid: δύο φορές ημερησίως, od: άπαξ ημερησίως, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, MI: έμφραγμα του μυοκαρδίου, CV: καρδιαγγειακός, ICAC: Ανεξάρτητη Κλινική Επιτροπή Τεκμηρίωσης

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ασφάλειας από την VOYAGER PAD φάσης III

Πληθυσμός της μελέτης	**Ασθενείς μετά από πρόσφατες επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ** [α)]		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg bid σε συνδυασμό με ΑΣΟ 100 mg od N=3.256 n (αθρ. κίνδυνος %)**[β)]	**ΑΣΟ 100 mg od N=3.248 n (αθρ. κίνδυνος %)**[β)]	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)** [γ)] **Τιμή p** [δ)]
Μείζων αιμορραγία κατά TIMI (CABG / μη CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97, 2,10) p = 0,0695
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33, 3,15)
- Ενδοκρανιακή αιμορραγία	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38, 1,61)
- Εμφανής αιμορραγία συσχετιζόμενη με πτώση Hb ≥ 5g/dl / Hct ≥ 15%	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18, 3,17)
Μείζων αιμορραγία κατά ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10, 1,84) p = 0,0068
- Θανατηφόρος αιμορραγία	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26, 2,19)
- Μη θανατηφόρος κρίσιμης σημασίας αιμορραγία οργάνου	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67, 1,93)
Κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία κατά ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47, 2,23)

[α)] Σύνολο ανάλυσης ασφάλειας (όλοι οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες με τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης), ICAC: Ανεξάρτητη Κλινική Επιτροπή Τεκμηρίωσης

[β)] n = αριθμός συμμετεχόντων με συμβάντα, N = αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο, % = 100 * n/N, n/100p-yrs = λόγος του αριθμού συμμετεχόντων με παρεμπίπτοντα συμβάντα / αθροιστικός χρόνος σε κίνδυνο

[γ)] Η HR (95% CI) βασίζεται στο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox διαστρωματωμένο ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως τη μοναδική συμμεταβλητή

δ) Η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται στη δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης και τη χρήση κλοπιδογρέλης με τη θεραπεία ως παράγοντα

Ασθενείς με ΣΝ και καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη **COMMANDER HF** συμπεριέλαβε 5.022 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική στεφανιαία νόσο (ΣΝ) μετά από νοσηλεία για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις δυο ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη 2,5mg δυο φορές ημερησίως (N = 2.507) ή πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο (N = 2.215) αντίστοιχα. Η συνολική διάμεση διάρκεια θεραπείας της μελέτης ήταν 504 ημέρες. Οι ασθενείς θα έπρεπε να είχαν συμπτωματική ΚΑ για τουλάχιστον 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤ 40 % το τελευταίο έτος προ της ένταξής τους. Κατά την έναρξη, το διάμεσο κλάσμα εξώθησης ήταν 34 % (IQR: 28 % – 38 %) και το 53 % των ασθενών της μελέτης είχαν καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA.

Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας (δηλαδή το σύνθετο θνησιμότητας από όλα τα αίτια, ΜΙ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5mg δυο φορές ημερησίως και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με HR = 0,94 (95 % CI 0,84 – 1,05), p = 0,270. Για την ολική θνησιμότητα, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στη ριβαροξαμπάνη και στο εικονικό φάρμακο ως προς τον αριθμό των συμβάντων (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών, 11,41 έναντι 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 έως 1,10; P = 0,743). Οι αναλογίες των συμβάντων για το ΜΙ ανά 100 έτη ασθενών (ριβαροξαμπάνη έναντι εικονικού φάρμακου) ήταν 2,08 έναντι 2,52 (HR 0,83; 95 % CI: 0,63 έως 1,08; p = 0,165) και για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οι αναλογίες συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών ήταν 1,08 έναντι 1,62 (HR: 0,66; 95 % CI: 0,47 έως 0,95; p = 0,023). Το πρωτεύον σημείο ασφάλειας (δηλαδή το σύνθετο θανατηφόρου αιμορραγίας ή αιμορραγίας σε κρίσιμη θέση με δυνητικά μόνιμη αναπηρία), προέκυψε σε 18 (0,7 %) ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δυο φορές ημερησίως και σε 23 (0,9 %) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα (HR=0,80; 95 % CI 0,43 – 1,49; P = 0,484). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη μείζονα αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια της ISTH στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία συμβάντων ανά 100 έτη ασθενών: 2,04 έναντι 1,21, HR 1,68; 95 % CI: 1,18 έως 2,39; p = 0,003).

Στην υποομάδα της μελέτης COMPASS με ασθενείς με ήπια και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, οι επιδράσεις της θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλ. παράγραφο ΣΝ/ΠΑΝ).

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου

Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xarelto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και των 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και των 10 mg. Το δισκίο ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και 10 mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά της, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση. Αυτό είναι εντονότερο στην κατάσταση νηστείας από ό,τι στην κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %.
Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή
Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.
Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από

στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους

Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.

Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμο.

Η χρήση δε 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 έλαβαν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90 % προβλέψιμο διάστημα) 2 – 4 ώρες και περίπου 12 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 47 (13 – 123) και 9,2 (4,4 – 18) mcg/l, αντίστοιχα.

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων
Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ΟΣΣ και ΣΝ/ΠΑΝ για παιδιά και εφήβους ηλικίας 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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.
Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.
Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (2910)

Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:
Μακρογόλη (3350)
Υπρομελλόζη (2910)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (Ε 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία

Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου κυψέλες.
Κουτιά που περιέχουν 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 10 πακέτα των 10 x 1 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) σε πλάστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Κουτιά που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου PVC/PVDC.
Φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα από PP που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θρυμματισμός δισκίων
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων των 2,5 mg.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 26,51 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία ανοικτού κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “10” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος
Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ριβαροξαμπάνη λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εφόσον έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπαιδικής χειρουργικής επέμβασης.

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και κατόπιν να

συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγουμένως.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	Δοσολογικό πρόγραμμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 – 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Για να υποστηριχθεί η μετάβαση της δοσολογίας από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης τεσσάρων εβδομάδων του Xarelto για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ / ΠΕ.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 – 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Xarelto ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto
Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5.

Κατά την αλλαγή ασθενών από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Το INR δεν είναι έγκυρο για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δραστικότητας του Xarelto, συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται

(βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)
Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένο INR.

Σε ασθενείς υπό αλλαγή από το Xarelto σε ΑΒΚ, οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι το INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της περιόδου μετατροπής, πρέπει να χρησιμοποιείται η τυπική αρχική δοσολογία των ΑΒΚ ακολουθούμενη από δοσολογία ΑΒΚ, όπως καθοδηγείται από έλεγχο του INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα Xarelto και ΑΒΚ, το INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση, αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Αφού το Xarelto διακοπεί, ο έλεγχος του INR μπορεί να γίνει αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν το χρόνο που θα εχορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

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. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας 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 ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση 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 νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min): οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

  Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Φύλο
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δισκίων Xarelto 10 mg σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, συνεπώς, τα δισκία Xarelto 10 mg δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18..

Τρόπος χορήγησης
Το Xarelto είναι για από στόματος χρήση.
Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας(βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με 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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν 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 Xarelto για πρόληψη της ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.
Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min. Η χρήση δε 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) στους οποίους συγχορηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις

συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

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

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος ισχίου

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

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή
Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση
Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης , θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2).
Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πριν την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.
Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση άλλη από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto 10mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού.
Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις
Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης , συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η

εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της Pgp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Cmax της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της Cmax. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.
Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} 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 εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης Cmax. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4)

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά
Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα συσσώρευσης αιμοπεταλίων, P-σελεκτίνης ή επίπεδα υποδοχέων της GPIIb/IIIa.
Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη
Η αλλαγή ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης K βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) στη ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) στη βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (ενδέχεται να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στον aPTT, στην αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετρήσεις της αντι-Xa δραστικότητας, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι μετρήσεις (συμπεριλαμβανομένου PT, aPTT, αναστολής της δραστικότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου αλλαγής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση INR στην C_{trough} της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη πρόσληψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η μέτρηση επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της

ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4), διγοξίνη (υπόστρωμα της P-gp), ατορβαστατίνη (υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gp) ή ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Η ριβαροξαμπάνη ούτε αναστέλλει ούτε επάγει οποιεσδήποτε κύριες ισομορφές του CYP όπως του CYP3A4.
Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη για την ασφάλεια
Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε 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 στις μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

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

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Οποιαδήποτε αιμορραγία**	**Αναιμία**
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των ασθενών	2,1 % των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.

** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων

Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες
ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥ 1/10)
συχνές (≥ 1/100 έως
< 1/10)
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως
< 1/100) σπάνιες
(≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ Σπάνιες**	**Μη γνωστές**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανομένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομέ νου αυξημένου αριθμού 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			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου				

Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία, αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το ορθό), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση της χολερυθρίνης αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης[A] αύξηση της GGT[A]	Ίκτερος, Αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης και εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμ-βανομένης κακουχίας)	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά τη διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπες, έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ, ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή στις γυναίκες < 55 ετών

Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)

* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Στις κλινικές μελέτες, βλεννογονικές αιμορραγίες (δηλ. επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ΑΒΚ. Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρακολούθηση, εργαστηριακές μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται απαραίτητο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να είναι εντονότερη ή/και παρατεταμένη. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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.
Γνωστές επιπλοκές δευτεροπαθείς σε σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης, ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά έχουν αναφερθεί για το Xarelto. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση στην μέση έκθεση πλάσματος σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή υψηλότερες.
Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa).
Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που λαμβάνει ριβαροξαμπάνη, απαιτείται καθυστέρηση της επόμενης χορήγησης της ριβαροξαμπάνης ή διακοπή της θεραπείας,

ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ώρες (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη για την περίπτωση συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή της πήξης του αίματος) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (r-FVIIa). Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) κυμάνθηκαν από 13 έως 25 δευτερόλεπτα (αρχικές τιμές πριν την επέμβαση 12 έως 15 δευτερόλεπτα).
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι δράσεις των εφάπαξ δόσεων (50

IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χa δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη των ΦΘΕ, δηλ. εγγύς και άπω εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση των κάτω άκρων. Πάνω από 9.500 ασθενείς (7.050 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου και 2.531 σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος) μελετήθηκαν σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες “διπλές-τυφλές” κλινικές μελέτες φάσης III, το πρόγραμμα RECORD.
Η ριβαροξαμπάνη10 mg άπαξ ημερησίως (od) που ξεκίνησε όχι συντομότερα από 6 ώρες μετεγχειρητικά, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως που ξεκίνησε 12 ώρες προεγχειρητικά.
Και στις τρεις μελέτες φάσης III (βλ. πίνακα 4), η ριβαροξαμπάνη μείωσε σημαντικά το ποσοστό των συνολικών ΦΘΕ (οποιαδήποτε φλεβογραφικά ανιχνευόμενη ή συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος) και των μειζόνων ΦΘΕ (εγγύς DVT, μη θανατηφόρα ΠΕ και θάνατος σχετιζόμενος με VTE), τα προκαθορισμένα κύρια και μείζονα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, και στις τρεις μελέτες, το ποσοστό των συμπτωματικών ΦΘΕ (συμπτωματική DVT, μη θανατηφόρος ΠΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ) ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενοξαπαρίνη.
Το κύριο τελικό σημείο ασφαλείας, μείζων αιμορραγία, έδειξε συγκρίσιμες συχνότητες για ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη10 mg σε σύγκριση με ενοξαπαρίνη 40 mg.

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

	RECORD 1			**RECORD 2**			**RECORD 3**		
Πληθυσμός μελέτης	**4.541 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου**			**2.509 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου**			**2.531 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος**		
Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας μετά από τη χειρουργική επέμβαση	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 35 ± 4 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	p	Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	p
Συνολική ΦΘΕ	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Μείζων ΦΘΕ	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 ΦΘΕ	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)	3 (0,4 %)	15 (1,7 %)	8 (1,0 %)	24 (2,7 %)
Μείζονες 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 ΙΙΙ, επιβεβαίωσε τα δεδομένα που ελήφθησαν από τις μεμονωμένες μελέτες σχετικά με τη μείωση των συνολικών ΦΘΕ, των μειζόνων ΦΘΕ και των συμπτωματικών ΦΘΕ με τη ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg άπαξ ημερησίως.

Επιπρόσθετα του προγράμματος φάσης ΙΙΙ RECORD, έχει πραγματοποιηθεί σε 17.413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος, μια μετά την κυκλοφορία, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοόρτης (XAMOS) ώστε να συγκριθεί τη ριβαροξαμπάνη με άλλες φαρμακολογικές ουσίες θρομβοπροφύλαξης (καθιερωμένη αγωγή-standard-of-care) υπό συνθήκες πραγματικής ζωής. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 8.778) παρουσιάστηκε συμπτωματική ΦΘΕ σε 57 ασθενείς (0,6 %) και 88 (1,0 %) των ασθενών στην ομάδα standard-of-care (n = 8.635, HR 0,63, 95% CI 0,43 – 0,91), (πληθυσμός ασφάλειας). Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 35 (0,4 %) και 29 (0,3 %) των ασθενών στη ριβαροξαμπάνη και στην ομάδα standard -of-care (HR 1,10, 95 % CI 0,67 – 1,80). Συνεπώς, τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τις βασικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE, η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους (≥ 2,0). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. 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. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, Einstein PE και Einstein Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6 – 12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 5), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο ως προς την ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95 % CI : 0,47 – 0,95), ονομαστική τιμή $p = 0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4 %, 60,1 % και 62,8 % του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3, 6 και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής ($P = 0,932$ για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95 % CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

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

Πληθυσμός μελέτης	**3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.731**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.718**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1 %)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

***** p < 0,0001 (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 6) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p = 0,0026 (έλεγχος για μη κατωτερότητα)· αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p, p = 0,275). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57 %, 62 % και 65 % του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3, 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ (p = 0,082 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3 % (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ (11,4 % (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1 % (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ (2,2 % (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

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

Πληθυσμός μελέτης	**4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη [α)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.419**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ [β)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.413**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0026 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 7).

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

Πληθυσμός μελέτης	**8.281 ασθενείς με οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη [α)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.150**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ [β)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.131**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* $p < 0,0001$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία p, $p = 0,0244$).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 8), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Extension

Πληθυσμός μελέτης	**1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη** [α)] **6 ή 12 μήνες** **N = 602**	**Εικονικό φάρμακο** **6 ή 12 μήνες** **N = 594**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως
***** $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 – 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 9) η ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

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

Πληθυσμός μελέτης	**3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107**	**Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127**	**ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως N=1.131**
Διάμεση διάρκεια θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189 – 362] ημέρες	353 [190 – 362] ημέρες	350 [186 – 362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p < 0,001 (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,34 (0,20 – 0,59)

** p < 0,001 (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,26 (0,14 – 0,47)

[+] Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,44 (0,27 – 0,71), p = 0,0009 (ονομαστική)

[++]Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,32 (0,18 – 0,55), p < 0,0001 (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7 %, 1,4 % και 0,5 % αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια 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 καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου
Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου , η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xarelto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από του στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίων των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg. Τα δισκία 2,5 mg και 10 mg της ριβαροξαμπάνης μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της

ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει περιορισμένη απορρόφηση διάλυσης με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξημένη δόση. Αυτό είναι εντονότερο σε κατάσταση νηστείας από ό,τι σε κατάσταση μετά το γεύμα. Η διακύμανση της φαρμακοκινητικής ιδιότητας της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %, εκτός από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και την επόμενη ημέρα οπότε η διακύμανση στην έκθεση είναι υψηλή (70 %).
Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνη χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με Vss περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή
Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το ένα ήμισυ να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο ήμισυ μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.
Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η αποβολή της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα πραγματοποιείται με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες στα νεαρά άτομα και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί
Φύλο
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενη) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους
Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία
Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Α κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Β κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.
Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία
Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμο.
Η χρήση δε 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 στους ασθενείς
Στους ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη της VTE 10 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της συγκέντρωσης (90 % του διαστήματος πρόβλεψης) 2 – 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύοντας χονδρικά τη μέγιστη και την ελάχιστη συγκέντρωση κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος) ήταν 101 (7 – 273) και 14 (4 – 51) mcg/l, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές την ημέρα). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα. Στους ασθενείς, οι αρχικές τιμές του παράγοντα Xa και του PT επηρεάστηκαν από τη χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα μια διαφορά στην κλίση συγκέντρωσης-PT μεταξύ της μετεγχειρητικής ημέρας και της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ για παιδιά και εφήβους ηλικίας 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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.
Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.
Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης(π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος
διασταυρούμενη Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (2910)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη
(3350)
Υπρομελλόζη (2910)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό

(E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 5, 10, 14, 28, 30 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου κυψέλες.
Κουτιά που περιέχουν 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 10 πακέτα των 10 x 1 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) σε πλάστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Κουτιά που περιέχουν 5, 10 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου PVC/PVDC.
Φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα από PP που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θρυμματισμός δισκίων
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Δεν απαιτείται εντερική σίτιση αμέσως μετά τη χορήγηση των δισκίων των 10 mg.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,13 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “15” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕσε ενηλίκους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ 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 θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι επίσης η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με το Xarelto πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού και της συστημικής εμβολής υπερισχύει του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	Δοσολογικό πρόγραμμα	Συνολική ημερήσια δόση
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 – 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Για να υποστηριχθεί η μετάβαση της δοσολογίας από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης τεσσάρων εβδομάδων του Xarelto για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ / ΠΕ.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 – 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Xarelto ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους
Η θεραπεία με το Xarelto σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

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

- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg:
  συνιστάται δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο:
  συνιστάται δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Xarelto κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο με βάση τις αλλαγές στο σωματικό βάρος.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto
- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) είναι ≤ 3,0.
- Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:
  η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5.

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)
Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.
Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:
Παιδιά που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ χρειάζεται να συνεχίσουν το Xarelto για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ΑΒΚ. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να ληφθεί η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Xarelto. Η συγχορήγηση Xarelto και ΑΒΚ συνιστάται να συνεχιστεί μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να

γίνουν αξιόπιστα 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα εχορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Διακόψτε το Xarelto και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Ειδικοί πληθυσμοί
Νεφρική δυσλειτουργία
Ενήλικες
Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε 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 νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).
  Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας 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 m^2): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και 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 m^2): Το Xarelto δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2)
Για παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Φύλο
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη
Το Xarelto μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.
Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Xarelto πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.1).
Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Xarelto όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση stent.
Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη μειωμένη δόση του Xarelto 15 mg άπαξ ημερησίως (ή Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min] χορηγούμενου επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y12 για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για την ένδειξη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης
Ενήλικες
Το Xarelto είναι για από στόματος χρήση.
Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Xarelto 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ.παραγράφους 5.2 και 6.6).

Παιδιά και έφηβοι βάρους 30 kg έως 50 kg
Το Xarelto προορίζεται για από στόματος χρήση.
Πρέπει να υποδεικνύεται στον ασθενή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται

με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει εμετό εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να δοθεί μια νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει εμετό περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια παροχής κλάσματος μιας δόσης δισκίου.

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Xarelto.
Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές μπορούν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και χορηγώντας από του στόματος. Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή γαστρικού σωλήνα σίτισης (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με 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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή

αιμορραγία (βλ.παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν 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 οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να εκτιμάται 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 της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
Το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).
Το Xarelto δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά που λαμβάνουν συγχορηγούμενη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του και CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς

επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

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

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

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

Υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή

να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση
Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος μιας διαγνωστικής διαδικασίας.
Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετα την τελευταία λήψη της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.
Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με το Xarelto. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας διάρκειας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto 15mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις
Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η

εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω λήφθησαν από ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Cmax της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της Cmax. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.
Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης Cmax. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά
Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.
Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήση με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν 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 τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς

επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum,* βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας
Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε 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 στις μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

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

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Οποιαδήποτε αιμορραγία**	**Αναιμία**
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των ασθενών	2,1 % των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.
** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥ 1/10)
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)

όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
μη γνωστές: (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανο-μένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων)[A] θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανο μένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομ ένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	

Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξημένη χολεριθρίνη, αύξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος[A], αυξημένη GGT[A]	Ικτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ.ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), Νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας),	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε

εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου
Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)
* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 Αντιμετώπιση της αιμορραγίας). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρο γεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί.
Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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. Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές φάσης ΙΙ και μία φάσης ΙΙΙ ανοικτής επισήμανσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο 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 εκείνο που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπές σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών.
Στους παιδιατρικούς ασθενείς, κεφαλαλγία (πολύ συχνές, 16,7 %), πυρετός (πολύ συχνές, 11,7 %), επίσταξη (πολύ συχνές, 11,2 %), έμετος (πολύ συχνές, 10,7 %), ταχυκαρδία (συχνές, 1,5 %), αύξηση στη χολερυθρίνη (συχνές, 1,5 %) και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (όχι συχνές, 0,7 %) αναφέρθηκαν πιο συχνά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε συμφωνία με τον ενήλικο πληθυσμό, μηνορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6 % (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό ήταν συχνή (4,6 %) στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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, σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες στους ενήλικες, ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά.
Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa)που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης για ενήλικες, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών σε ενήλικες. Η ημιζωή στα παιδιά όπως εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK) είναι βραχύτερη (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και σε παιδιά που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.
Σε ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 – 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 – 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.
Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 – 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλέπε παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική, Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Xa δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Οι χρόνοι PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), aPTT και ο προσδιορισμός του αντι-Xa (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Xa και των συγκεντρώσεων πλάσματος είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να προκύψουν ατομικές ασυμφωνίες με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρούνται μέσω βαθμονομημένων ποσοτικών δοκιμασιών αντι-παράγοντα Xa σε mcg/l (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά). Το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποιήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Xa χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ουδός για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.
Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min) είτε σε βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο διάμεσος χρόνος λήψης της θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες. 34,9 % των ασθενών έλαβαν θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και 11,4 % έλαβαν θεραπεία με αντιαρρυθμικά κατηγορίας III συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό θεραπείας κατά το πρωτόκολλο, προέκυψε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή σε 188 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη (1,71% ετησίως) και 241 με βαρφαρίνη (2,16 % ετησίως) (HR 0,79, 95 % CI 0,66 – 0,96, P < 0,001 για μη κατωτερότητα). Ανάμεσα σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που αναλύθηκαν σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση, προέκυψαν πρωτεύοντα συμβάντα σε 269 με ριβαροξαμπάνη (2,12 % ετησίως) και 306 με 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 ελέγχθηκαν σε ιεραρχική σειρά ανάλυσης σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση εμφανίζονται στον Πίνακα 4.
Στους ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο 55 % του χρόνου (διάμεσος 58 %, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 43 έως 71). Η δράση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε στα διάφορα TTR [Time in Target INR (χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους) εύρος 2,0 – 3,0] στα ίσου μεγέθους τεταρτημόρια (P = 0,74 για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95 % CI 0,49 έως 1,12).
Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά και μη σοβαρά κλινικά αξιολογήσιμα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	**Αναλύσεις αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τη θεραπευτική- πρόθεση- σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία)** **συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0)** **συχνότητα εμφάνισης**	**Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p, έλεγχος για υπεροχή**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ και θάνατος από αγγειακά αίτια	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ, θάνατος από αγγειακά αίτια και έμφραγμα του μυοκαρδίου	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	**Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή[α)]**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία)** **Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0)** **Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p**
Σοβαρά και κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Σοβαρά 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 ζωτικού οργάνου*	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
Πτώση 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
Κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

α) Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία
* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπροσθέτως της μελέτης φάσης III ROCKET AF, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοορτής (XANTUS) με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της σοβαρής αιμορραγίας. Εντάχθηκαν 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής εκτός ΚΝΣ στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Η μέση τιμή των κλιμάκων CHADS2 ήταν 1,9 και HAS-BLED ήταν 2,0 στην XANTUS, σε σύγκριση με μια μέση τιμή CHADS2 και HAS-BLED 3,5 και 2,8 αντίστοιχα στη μελέτη ROCKET AF. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 έτη ασθενών και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 έτη ασθενών. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 έτη ασθενών.
Αυτές οι παρατηρήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 162.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού και συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 έτη-ασθενών. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη
Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) διεξήχθη σε 1504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά καθώς και με προηγηθείσα θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή προγραμματισμένους για καρδιοανάταξη, ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με ΑΒΚ προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιήθηκαν 2:1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία 1 – 5 ημέρες) ή συμβατική καρδιοανάταξη (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία τουλάχιστον τρείς εβδομάδες). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) συνέβησαν σε 5 ασθενείς (0,5 %) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνη (n = 978) και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στην ομάδα ΑΒΚ (n = 492, RR 0,50, 95 % CI 0,15 – 1,73, πληθυσμός τροποποιημένου ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζων αιμορραγία) συνέβη σε 6 (0,6 %) και 4 (0,8 %) ασθενείς στη ριβαροξαμπάνη (n = 988) και στην ομάδα ΑΒΚ (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95 % CI 0,21 – 2,67, πληθυσμός ασφαλείας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας ριβαροξαμπάνης και ΑΒΚ στα πλαίσια της καρδιοανάταξης.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent.
Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent για πρωτογενή αθηροσκληρωτική νόσο για να συγκριθεί η ασφάλεια δύο θεραπευτικών σχημάτων με ριβαροξαμπάνη και ενός σχήματος ΑΒΚ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1: 1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA) εξαιρέθηκαν.
Η ομάδα 1 έλαβε ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως (10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml / min) επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για τα άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 -49 ml / min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση ΑΒΚ συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από προσαρμοσμένη δόση ΑΒΚ μαζί με χαμηλή δόση ASA.
Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειαςτα κλινικά σημαντικά περιστατικά αιμορραγίας, εμφανίστηκε σε 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) και 167 (24,0 %) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και 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). Το δευτερεύον τελικό σημείο (σύνθετο σημείο των καρδιαγγειακών συμβάντων του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) και 36 (5,2 %) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα

θεραπευτικά σχήματα με ριβαροξαμπάνη έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το θεραπευτικό σχήμα ΑΒΚ σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent.
Ο πρωταρχικός στόχος της PIONEER AF-PCI ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE . Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνη άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή. Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους (≥ 2,0). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. 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. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου

(διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο ως προς την ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p < 0,0001 (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95 % CI : 0,47 – 0,95), ονομαστική τιμή p = 0,027) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4 %, 60,1 % και 62,8 % του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3 -, 6- και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής(P = 0,932 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

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

Πληθυσμός μελέτης	**3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.731**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.718**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1 %)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

***** p < 0,0001 (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης /

ΑΒΚ στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p = 0,0026 (έλεγχος για μη κατωτερότητα); αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p, p= 0,275). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57 %, 62 % και 65 % του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3-, 6-, και 12- μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ (p = 0,082 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3 % (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ (11,4 % (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1 % (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ (2,2 % (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

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

Πληθυσμός μελέτης	**4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη [α)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.419**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ [β)]** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.413**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (<0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0026 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

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

Πληθυσμός μελέτης	**8.281 ασθενείς με μια οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.150**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.131**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0001 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία p, p = 0,0244).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Πληθυσμός μελέτης	**1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη** [α)] **6 ή 12 μήνες** **N = 602**	**Εικονικό φάρμακο** **6 ή 12 μήνες** **N = 594**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

***** $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 – 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10) η ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	**3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N = 1.107**	**Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N = 1.127**	**ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως N = 1.131**
Διάμεση διάρκεια θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189 – 362] ημέρες	353 [190 – 362] ημέρες	350 [186 – 362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / Θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

* p < 0,001(ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,34 (0,20 – 0,59)
** p < 0,001 (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,26 (0,14 – 0,47)
+ Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,44 (0,27 – 0,71), p = 0,0009 (ονομαστική)
++ Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως · HR = 0,32 (0,18 – 0,55), p < 0,0001 (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7 %, 1,4 % και 0,5 % αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια 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 καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ένα σύνολο 727 παιδιών με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος δοσολόγηση σε ασθενείς από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών οδήγησε σε έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (o.d.) όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης ΙΙΙ (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη EINSTEIN Junior φάσης ΙΙΙ ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ. 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 ΦΘΕ αναφοράς ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE; 90/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης), θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων (CVST; 74/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης) και 'όλες οι άλλες' συμπεριλαμβανομένης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE; 171/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 85/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση θρόμβωσης αναφοράς σε παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν 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 υπήρξαν παιδιά < 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 ΦΘΕ ήταν προκλητή από εμμένοντες, παροδικούς, ή και εμμένοντες και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6 %) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξης για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε προσαρμοσμένες ως προς το σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνες, ΑΒΚ) για την κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης διάρκειας 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία είχε ληφθεί κατά την έναρξη, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί στο σημείο αυτό ή, κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική, υποτροπή της ΦΘΕ. Η κύρια έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κρίθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη για την εκχώρηση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Υποτροπές ΦΘΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 5 από 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από 329 (3 %) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από 162 ασθενείς (1,9 %) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 7 από 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβωτικού φορτίου στην επαναληπτική απεικόνιση εμφανίστηκε σε 128 από 335 ασθενείς με τη θεραπεία με το Xarelto και σε 43 από 165 ασθενείς στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρχαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία στην ομάδα της 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***
Υποτροπή ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 9 5% CI 1,2 % – 6,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση στην επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Ομαλοποίηση στην επαναληπτική απεικόνιση	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Θανατηφόρος ή μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

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

Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	**Συγκριτικό φάρμακο N=162***
Σύνθετο: Μείζων αιμορραγία + CRNMB (κύρια έκβαση ασφάλειας)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Μείζων αιμορραγία	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία	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 παρόμοια μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με ΦΘΕ και του ενήλικου πληθυσμού με ΕΒΦΘ/ΠΕ, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΦΘΕ σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου
Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου , η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xarelto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν στους ενήλικες.
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.
Λόγω μειωμένου βαθμού απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66 %. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39 % σε σύγκριση με την πρόσληψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και

υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg και 20 mg προορίζονται να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως στην κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά του, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση.
Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %.
Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα παιδιά έλαβαν δισκίο ριβαροξαμπάνης ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη σίτιση ή την πρόσληψη τροφής και με τυπική μερίδα υγρού για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολόγηση στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται εύκολα μετά την από του στόματος χορήγηση ως μορφοποίηση δισκίου ή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ της μορφοποίησης δισκίου και κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, οπότε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης στα παιδιά είναι άγνωστη. Διαπιστώθηκε μείωση στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα για αυξανόμενες δόσεις (σε mg/kg σωματικού βάρους), υποδεικνύοντας περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμα και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης15 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στους ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα δεδομένα *in vitro* δεν υποδεικνύουν σχετικές διαφορές στη δέσμευση της ριβαροξαμπάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε παιδιά σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ο V_{ss} που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 113 λίτρα για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση
Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής

απέκκρισης.
Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μεταβολισμού ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η CL που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι τιμές γεωμετρικού μέσου για τις ημιζωές διάθεσης ($t_{1/2}$) που εκτιμήθηκαν μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού μειώνονται με τη μείωση της ηλικίας και κυμάνθηκαν από 4,2 h στους εφήβους έως περίπου 3 h στα παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών, και σε 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5-< 2 ετών και κάτω των 0,5 ετών, αντίστοιχα.

<u>Ειδικοί πληθυσμοί</u>
Φύλο
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αρρένων και θηλέων παιδιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους
Σε ενήλικες, ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.
Στα παιδιά, η ριβαροξαμπάνη δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετική επίδραση του ελλιπούς βάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη στα παιδιά.

Διαφυλετικές διαφορές
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διεθνικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός της Ιαπωνίας και της Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κιρρωτικοί ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Α κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Β κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνη, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.
Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης της ριβαροξαμπάνης σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμο.
Η χρήση δε 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).
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2).

<u>Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς</u>
Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90% προβλέψιμο διάστημα) 2-4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 215 (22 – 535) και 32 (6 – 239) mcg /l αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ΦΘΕ που έλαβαν προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος ριβαροξαμπάνη που οδήγησε σε έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που λάμβαναν ημερήσια δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90 % διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν χονδρικά τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος, συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (90 % διάστημα)) των συγκεντρώσεων πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης ριβαροξαμπάνης (mcg/l) κατά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
o.d.	**N**	**12-<18 ετών**	**N**	**6-<12 ετών**				
2,5 – 4 h μετά	171	241,5 (105 – 484)	24	229,7 (91,5 – 777)				
20 – 24 h μετά	151	20,6 (5,69 – 66,5)	24	15,9 (3,42 – 45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 ετών**	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**		
2,5 – 4 h μετά	36	145,4 (46,0 – 343)	38	171,8 (70,7 – 438)	2	δ.υ.		
10 – 16 h μετά	33	26,0 (7,99 – 94,9)	37	22,2 (0,25 – 127)	3	10,7 (δ.υ.-δ.υ.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**Γέννηση -<2 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**	**N**	**Γέννηση -<0,5 ετών**
0,5 – 3 h 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 h μετά	5	33,2 (18,7 – 99,7)	23	18,7 (10,1 – 36,5)	12	21,4 (10,5 – 65,6)	11	16,1 (1,03 – 33,6)

o.d. = άπαξ ημερησίως, b.i.d. = δύο φορές ημερησίως, t.i.d. = τρεις φορές ημερησίως, δ.υ. = δεν υπολογίστηκε

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

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικώνιδιοτήτων

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για παιδιά και εφήβους ηλικίας 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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας,

γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.
Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.
Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως και 3 μηνών, με έναρξη κατά την Ημέρα 4 μετά τη γέννηση, δείχνοντας μια μη δοσοεξαρτώμενη άυξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ειδικής για στοχευόμενα όργανα τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος
διασταυρούμενη Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (2910)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Υπρομελλόζη (2910)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό
(Ε 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 10, 14, 28, 42 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου κυψέλες.
Κουτιά που περιέχουν 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 10 πακέτα των 10 x 1 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Κουτιά που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου PVC/PVDC.Φιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα από PP που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θρυμματισμός δισκίων
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου θα πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,76 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)
Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία καφέ-κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “20” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι επίσης η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Η θεραπεία με το Xarelto πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού και της συστημικής εμβολής υπερισχύει του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες
Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατο σοβαρό χειρουργείο ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, μη προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν εμφανίσει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	**Δοσολογικό πρόγραμμα**	**Συνολική ημερήσια δόση**
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 – 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Για να υποστηριχθεί η μετάβαση της δοσολογίας από 15 mg σε 20 mg μετά την Ημέρα 21, είναι διαθέσιμη συσκευασία έναρξης τεσσάρων εβδομάδων του Xarelto για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ / ΠΕ.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 – 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Xarelto ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους
Η θεραπεία με το Xarelto σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

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

- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο:
  συνιστάται δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg:
  συνιστάται δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.
- Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 30 kg, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Xarelto κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο στις αλλαγές του βάρους.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να αγνοήσει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto
- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) είναι ≤ 3,0.
- Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής σε ενήλικες και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής σε παιδιατρικούς ασθενείς:
  η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5.

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)
Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.
Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς:
Παιδιά που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ χρειάζεται να συνεχίσουν το Xarelto για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ΑΒΚ. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να ληφθεί η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Xarelto. Η συγχορήγηση Xarelto και ΑΒΚ συνιστάται να συνεχιστεί μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να

γίνουν αξιόπιστα 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα εχορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Διακόψτε το Xarelto και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Ειδικοί πληθυσμοί
Νεφρική δυσλειτουργία
Ενήλικες:
Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε 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 νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ , τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).
  Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας 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 m^2): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και 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 m^2): Το Xarelto δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2)
Για παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

Σωματικό βάρος
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Φύλο
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη
Το Xarelto μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.
Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με Xarelto πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή (βλ. παραγράφους 5.2 και 5.1). Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει το Xarelto όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) με τοποθέτηση stent.
Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη μειωμένη δόση του Xarelto 15 mg άπαξ ημερησίως (ή Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min] χορηγούμενου επιπροσθέτως ενός αναστολέα του P2Y12 για μέγιστο διάστημα 12 μηνών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για την ένδειξη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης
Ενήλικες
Το Xarelto είναι για από στόματος χρήση.
Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Xarelto 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ.παραγράφους 5.2 και 6.6).

Παιδιά και έφηβοι βάρους άνω των 50 kg
Το Xarelto προορίζεται για από στόματος χρήση.
Πρέπει να υποδεικνύεται στον ασθενή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει εμετό εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να δοθεί μια νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει εμετό περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια παροχής κλάσματος μιας δόσης δισκίου.

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Xarelto. Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές μπορούν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και χορηγώντας από του στόματος.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή γαστρικού σωλήνα σίτισης (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με 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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

<u>Κίνδυνος αιμορραγίας</u>
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ.παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το

γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν 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 οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Χa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιά με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων που έχουν λοίμωξη του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να εκτιμάται 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 της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).
Το Xarelto δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά που λαμβάνουν συγχορηγούμενη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου
Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο
Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.
Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
Σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες
Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent
Υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA).

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή
Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση
Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 20 mg.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος μιας διαγνωστικής διαδικασίας.
Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ενήλικες ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη της ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5,2). Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.
Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με το Xarelto. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας διάρκειας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto 20 mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως κρίνεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις
Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης , συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω λήφθησαν από ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Cmax της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνη στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της Cmax. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης Cmax. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά

Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.
Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχορήγησης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν 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 τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και

συμπτώματα θρόμβωσης.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας
Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε 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 στις μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια Δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν

αιμορραγίες (Πίνακας 2) (βλ. παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) . Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5 %) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8 %).

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Οποιαδήποτε αιμορραγία**	**Αναιμία**
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των ασθενών	2,1 % των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.
** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών
Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥ 1/10)
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ Σπάνιες**	**Μη γνωστές**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανο-μένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων)[A] θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανο μένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομ ένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	

Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξημένη χολεριθρίνη, αύξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος[A], αυξημένη GGT[A]	Ικτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ.ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), Νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας),	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και της πρόληψης υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)
* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 'Αντιμετώπιση της αιμορραγίας'). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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.
Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές φάσης ΙΙ και μία φάσης ΙΙΙ ανοικτής επισήμανσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο 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 εκείνο που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπές σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών.
Στους παιδιατρικούς ασθενείς, κεφαλαλγία (πολύ συχνές, 16,7 %), πυρετός (πολύ συχνές, 11,7 %), επίσταξη (πολύ συχνές, 11,2 %), έμετος (πολύ συχνές, 10,7 %), ταχυκαρδία (συχνές, 1,5 %), αύξηση στη χολερυθρίνη (συχνές, 1,5 %) και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (όχι συχνές, 0,7 %) αναφέρθηκαν πιο συχνά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε συμφωνία με τον ενήλικο πληθυσμό, μηνορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6% (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό ήταν συχνή (4,6 %) στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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, σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»).Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες στους ενήλικες, ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά.

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης για ενήλικες, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa).

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

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών σε ενήλικες. Η ημιζωή στα παιδιά όπως εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK) είναι βραχύτερη (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και σε παιδιά που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης

σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.
Σε ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 – 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 – 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.
Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 – 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική δράση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Xa δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Οι χρόνοι PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), aPTT και ο προσδιορισμός του αντι-Xa (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Xa και των συγκεντρώσεων πλάσματος είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να προκύψουν ατομικές ασυμφωνίες με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρούνται μέσω βαθμονομημένων ποσοτικών δοκιμασιών αντι-παράγοντα Xa σε mcg/l (βλ. πίνακα 13 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά). Το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποιήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Xa χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ουδός για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.
Στη βασική διπλά-τυφλή μελέτη ROCKET AF, 14.264 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) είτε σε βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0). Ο διάμεσος χρόνος λήψης της θεραπείας ήταν 19 μήνες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 41 μήνες.
34,9 % των ασθενών έλαβαν θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και 11,4 % έλαβαν θεραπεία με αντιαρρυθμικά κατηγορίας III συμπεριλαμβανομένης της αμιοδαρόνης.

Η ριβαροξαμπάνη ήταν μη κατώτερη της βαρφαρίνης στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής εκτός του ΚΝΣ. Στον πληθυσμό θεραπείας κατά το πρωτόκολλο, προέκυψε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή σε 188 ασθενείς με ριβαροξαμπάνη (1,71 % ετησίως) και 241 με βαρφαρίνη (2,16 % ετησίως) (HR 0,79, 95 % CI 0,66 – 0,96, P < 0,001 για μη κατωτερότητα). Ανάμεσα σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που αναλύθηκαν σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση, προέκυψαν πρωτεύοντα συμβάντα σε 269 με ριβαροξαμπάνη (2,12 % ετησίως) και 306 με 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 ελέγχθηκαν σε ιεραρχική σειρά ανάλυσης σύμφωνα με την θεραπευτική πρόθεση εμφανίζονται στον πίνακα 4. Στους ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης, οι τιμές INR ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους (2,0 έως 3,0) κατά μέσο όρο 55 % του χρόνου (διάμεσος 58 %, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 43 έως 71). Η δράση της ριβαροξαμπάνης δεν διέφερε στα διάφορα TTR [Time in Target INR (χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους) εύρος από 2,0 – 3,0] στα ίσου μεγέθους τεταρτημόρια (P = 0,74 για αλληλεπίδραση). Στο υψηλότερο τεταρτημόριο σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,74 (95 % CI 0,49 έως 1,12).
Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά και μη σοβαρά κλινικά αξιολογήσιμα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	**Αναλύσεις αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τη θεραπευτική πρόθεση- σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία)** **συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0)** **συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Αναλογία κινδύνου (95 % CI)** **τιμή p, έλεγχος για υπεροχή**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ και θάνατος από αγγειακά αίτια	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ, θάνατος από αγγειακά αίτια και έμφραγμα του μυοκαρδίου	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0.308
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III ROCKET AF

Πληθυσμός μελέτης	**Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή[α)]**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία)** **Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Βαρφαρίνη τιτλοποιημένη σε INR-στόχο 2,5 (θεραπευτικό εύρος 2,0 έως 3,0)** **Συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων (100 έτη ασθενών)**	**Αναλογία κινδύνου (95 % CI) τιμή p**
Σοβαρά και κλινικά αξιολογήσιμα, όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Σοβαρά 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 ζωτικού οργάνου*	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
Πτώση 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
Κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Θνησιμότητα από όλα τα αίτια	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

α) Πληθυσμός ασφάλειας, υπό θεραπεία
* Ονομαστικά σημαντικό

Επιπροσθέτως της μελέτης φάσης III ROCKET AF, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ενός σκέλους, μετεγκριτική, μη παρεμβατική, ανοιχτή μελέτη κοορτής (XANTUS) με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της σοβαρής αιμορραγίας. Εντάχθηκαν 6.704 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής εκτός ΚΝΣ στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η μέση τιμή των κλιμάκων CHADS2 ήταν 1,9 και HAS-BLED ήταν 2,0 στην XANTUS, σε σύγκριση

με μια μέση τιμή CHADS2 και HAS-BLED 3,5 και 2,8 αντίστοιχα στη μελέτη ROCKET AF. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Θανατηφόρα αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,2 ανά 100 έτη ασθενών και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,4 ανά 100 έτη ασθενών. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ καταγράφηκε σε 0,8 ανά 100 έτη ασθενών.
Αυτές οι παρατηρήσεις στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 162.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την πρόληψη εγκεφαλικού και συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Το ποσοστό συμβάντων ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν 0,70 (95% CI 0,44 – 1,13) ανά 100 έτη-ασθενών. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,40 (95% CI 0,25 – 0,65) για άλλες αιμορραγίες.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη
Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση τελικού σημείου (X-VERT) διεξήχθη σε 1504 ασθενείς (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά καθώς και με προηγηθείσα θεραπεία με από στόματος αντιπηκτικά) με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή προγραμματισμένους για καρδιοανάταξη, ώστε να συγκριθεί η ριβαροξαμπάνη με ΑΒΚ προσαρμοσμένης δόσης (τυχαιοποιήθηκαν 2:1), για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία 1 – 5 ημέρες) ή συμβατική καρδιοανάταξη (προηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία τουλάχιστον τρείς εβδομάδες). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, συστημική εμβολή εκτός ΚΝΣ, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) συνέβησαν σε 5 ασθενείς (0,5 %) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (n = 978) και σε 5 ασθενείς (1,0 %) στην ομάδα ΑΒΚ (n = 492, RR 0,50, 95 % CI 0,15 – 1,73, πληθυσμός τροποποιημένου ITT). Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζων αιμορραγία) εμφανίστηκε σε 6 (0,6 %) και 4 (0,8 %) ασθενείς στη ριβαροξαμπάνη (n = 988) και στην ομάδα ΑΒΚ (n = 499), αντίστοιχα (RR 0,76, 95 % CI 0,21 – 2,67, πληθυσμός ασφαλείας). Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας της ριβαροξαμπάνης και των ΑΒΚ στα πλαίσια της καρδιοανάταξης.

<u>Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent.</u>
Μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη (PIONEER AF-PCI) διεξήχθη σε 2124 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent για πρωτογενή αθηροσκληρωτική νόσο για να συγκριθεί η ασφάλεια δύο θεραπευτικών σχημάτων με ριβαροξαμπάνη και ενός σχήματος ΑΒΚ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για συνολική θεραπεία 12 μηνών. Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA) εξαιρέθηκαν.
Η ομάδα 1 έλαβε ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως (10 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml / min) επιπροσθέτως ενός αναστολέα P2Y12. Η ομάδα 2 έλαβε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με DAPT (διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή κλοπιδογρέλη 75 mg [ή εναλλακτικό αναστολέα P2Y12] συν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος [ASA]) για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από ριβαροξαμπάνη 15 mg (ή 10 mg για τα άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml / min) άπαξ ημερησίως συν χαμηλή δόση ASA. Η ομάδα 3 έλαβε προσαρμοσμένη δόση ΑΒΚ συν DAPT για 1, 6 ή 12 μήνες ακολουθούμενη από προσαρμοσμένη δόση ΑΒΚ μαζί με χαμηλή δόση ASA.
Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, τα κλινικά σημαντικά περιστατικά αιμορραγίας, εμφανίστηκε σε 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) και 167 (24,0 %) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και 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). Το δευτερεύον τελικό σημείο (σύνθετο σημείο των καρδιαγγειακών συμβάντων του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου) εμφανίστηκε σε 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) και 36 (5,2 %) άτομα στην ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3, αντίστοιχα. Κάθε ένα από τα θεραπευτικά σχήματα με ριβαροξαμπάνη έδειξε σημαντική μείωση των κλινικά σημαντικών αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με το θεραπευτικό σχήμα ΑΒΚ σε ασθενείς με μη βαλβιδική

κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent.
Ο πρωταρχικός στόχος της PIONEER AF-PCI ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων) σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής.
Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE. Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3,6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους (≥ 2,0). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. 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. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6-12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 6), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο ως προς την ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p < 0,0001 (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95 % CI : 0,47 – 0,95), ονομαστική τιμή p = 0,027) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4 %, 60,1 % και 62,8 % του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3-, 6- και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής (P = 0,932 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95 % CI: 0,35 έως 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

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

Πληθυσμός μελέτης	**3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.731**	**Enoxaparin/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.718**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1 %)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

***** p < 0,0001 (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein PE (βλ. Πίνακα 7) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p = 0,0026 (έλεγχος για μη κατωτερότητα); αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p, p = 0,275). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57 %, 62 % και 65 % του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3-, 6-, και 12- μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ (p= 0,082 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3 % (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ (11,4 % (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1 % (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ (2,2 % (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης ΙΙΙ Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	**4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3,6 ή 12 μήνες** **N = 2.419**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3,6 ή 12 μήνες** **N = 2.413**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0026 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein

DVT και PE (βλ. Πίνακα 8).

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

Πληθυσμός μελέτης	**8.281 ασθενείς με μια οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.150**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.131**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1%)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0001 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία p, p = 0,0244).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 9), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Πληθυσμός μελέτης	**1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη** [α)] **6 ή 12 μήνες** **N = 602**	**Εικονικό φάρμακο** **6 ή 12 μήνες** **N = 594**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

***** $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 – 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 10) η ριβαροξαμπάνη σε 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	**3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως N=1.107**	**Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως N=1.127**	**ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερισίως N=1.131**
Διάμεση διάρκεια θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189 – 362] ημέρες	353 [190 – 362] ημέρες	350 [186 – 362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001(ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερισίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερισίως· HR=0,34 (0,20 – 0,59)
** p<0,001 (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερισίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερισίως· HR=0,26 (0,14 – 0,47)
[+] Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερισίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερισίως· HR=0,44 (0,27 – 0,71), p=0,0009 (ονομαστική)
[++] Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερισίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερισίως· HR=0,32 (0,18 – 0,55), p<0,0001 (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7 %, 1,4 % και 0,5 % αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρόλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στην θνησιμότητα από όλα τα αίτια 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 καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.
Παιδιατρικός πληθυσμός
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ένα σύνολο 727 παιδιών με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος δοσολόγηση σε ασθενείς από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών οδήγησε σε έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (o.d.) όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης ΙΙΙ (βλ. παράγραφο 5.2).

Η μελέτη EINSTEIN Junior φάσης ΙΙΙ ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ. 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 ΦΘΕ αναφοράς ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE;90/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης), θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων (CVST; 74/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης) και 'όλες οι άλλες' συμπεριλαμβανομένης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE; 171/335 ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης, 85/165 ασθενείς της ομάδας σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση θρόμβωσης αναφοράς σε παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν 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 υπήρξαν παιδιά < 6 μηνών με CVST στην ομάδας της ριβαροξαμπάνης. 22 από τους ασθενείς με CVST είχαν μία λοίμωξη του ΚΝΣ (13 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 9 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης).
Η ΦΘΕ ήταν προκλητή από εμμένοντες, παροδικούς, ή και εμμένοντες και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6%) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξης για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε προσαρμοσμένες ως προς το σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνες, ΑΒΚ) για την κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης διάρκειας 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία

είχε ληφθεί κατά την έναρξη, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί στο σημείο αυτό ή, κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική, υποτροπή της ΦΘΕ. Η κύρια έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κρίθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη για την εκχώρηση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12 παρακάτω.

Υποτροπές ΦΘΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 5 από 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από 329 ασθενείς (3%) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από 162 ασθενείς (1,9%) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 7 από 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβωτικού φορτίου στην επαναληπτική απεικόνιση εμφανίστηκε σε 128 από 335 ασθενείς με τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 43 από 165 ασθενείς στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρξαν 119 (36,2 %) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που προκύπτει από την θεραπεία στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8 %) παιδιά στη ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

Συμβάν	**Ριβαροξαμπάνη N=335***	**Συγκριτικό φάρμακο N=165***
Υποτροπή ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση στην επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Ομαλοποίηση στην επαναληπτική απεικόνιση	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % – 33,0 %)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % – 8,4 %)
Θανατηφόρος ή μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

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

Πίνακας 12: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	**Συγκριτικό φάρμακο N=162***
Σύνθετο: Μείζων αιμορραγία + CRNMB (κύρια έκβαση ασφάλειας)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Μείζων αιμορραγία	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία	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 παρόμοια μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με ΦΘΕ και του ενήλικου πληθυσμού με ΕΒΦΘ/ΠΕ, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδικό πληθυσμό ΦΘΕ σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου
Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου , η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xarelto σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη των συμβάντων θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν στους ενήλικες.
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.
Λόγω μειωμένου βαθμού απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66 %. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39 % σε σύγκριση με την πρόσληψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και

υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg και 20 mg προορίζονται να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως στην κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά του, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση. Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %.
Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα παιδιά έλαβαν δισκίο ριβαροξαμπάνης ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη σίτιση ή την πρόσληψη τροφής και με τυπική μερίδα υγρού για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολόγηση στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται άμεσα μετά την από του στόματος χορήγηση ως μορφοποίηση δισκίου ή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ της μορφοποίησης δισκίου και κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, οπότε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης στα παιδιά είναι άγνωστη. Διαπιστώθηκε μείωση στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα για αυξανόμενες δόσεις (σε mg/kg σωματικού βάρους), υποδεικνύοντας περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμα και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα δεδομένα *in vitro* δεν υποδεικνύουν σχετικές διαφορές στη δέσμευση της ριβαροξαμπάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε παιδιά σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ο V_{ss} που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 113 λίτρα για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση
Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μεταβολισμού ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η CL που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι τιμές γεωμετρικού μέσου για τις ημιζωές διάθεσης ($t_{1/2}$) που εκτιμήθηκαν μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού μειώνονται με τη μείωση της ηλικίας και κυμάνθηκαν από 4,2 h στους εφήβους έως περίπου 3 h στα παιδιά ηλικίας 2 – 12 ετών, και έως μόλις 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5-< 2 ετών και κάτω των 0,5 ετών, αντίστοιχα.

<u>Ειδικοί πληθυσμοί</u>
Φύλο
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αρρένων και θηλέων παιδιών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους
Σε ενήλικες, ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.
Στα παιδιά, η ριβαροξαμπάνη δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετική επίδραση του ελλιπούς βάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη στα παιδιά.

Διαφυλετικές διαφορές
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διεθνικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός της Ιαπωνίας και της Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία
Κιρρωτικοί ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh)

εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.
Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμη.
Η χρήση δε 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).
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2).

<u>Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς</u>
Σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη για θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90 % προβλέψιμο διάστημα) 2 – 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 215 (22 – 535) και 32 (6 – 239) mcg /l αντίστοιχα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ΦΘΕ που έλαβαν προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος ριβαροξαμπάνη που οδήγησε σε έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που λάμβαναν ημερήσια δόση 20 mg o.d., οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90% διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν χονδρικά τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος, συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (90% διάστημα)) των συγκεντρώσεων πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης ριβαροξαμπάνης (mcg/l) κατά

δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
o.d.	**N**	**12-<18 ετών**	**N**	**6-<12 ετών**				
2,5-4 h μετά	171	241,5 (105 – 484)	24	229,7 (91,5 – 777)				
20-24 h μετά	151	20,6 (5,69 – 66,5)	24	15,9 (3,42 – 45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 ετών**	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**		
2,5-4 h μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	δ.υ.		
10-16 h μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (δ.υ.-δ.υ.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**Γέννηση -<2 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**	**N**	**Γέννηση -<0,5 ετών**
0,5-3 h 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 h μετά	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = άπαξ ημερησίως, b.i.d. = δύο φορές ημερησίως, t.i.d. = τρεις φορές ημερησίως, δ.υ. = δεν υπολογίστηκε

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

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων

Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή για παιδιά και εφήβους ηλικίας 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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες

σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως και 3 μηνών, με έναρξη κατά την Ημέρα 4 μετά τη γέννηση, δείχνοντας μια άυξηση της περιφεριακής αιμορραγίας, μη συσχετισμένη με την δόση.Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ειδικής για στοχευόμενα όργανα τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (2910)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Υπρομελλόζη (2910)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (Ε 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 10, 14, 28 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου κυψέλες.

Κουτιά που περιέχουν 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε πλαστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 10 πακέτα των 10 x 1 (100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) σε πλάστικές με κάλυμμα αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης.
Κουτιά που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου PVC/PVDCΦιάλες από HDPE με βιδωτό πώμα από PP που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θρυμματισμός δισκίων
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου θα πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368
Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/017 – 021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 15 mg περιέχει 24,13 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg περιέχει 21,76 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 15 mg: Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “15” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg: Στρογγυλά αμφίκυρτα δισκία καφέ - κόκκινου χρώματος (6 χιλ. διάμετρος, 9 χιλ. ακτίνα καμπυλότητας), επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό “20” και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους (βλ. παράγραφο 4.4 για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη σοβαρή εγχείρηση ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που δεν σχετίζεται με μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου, απρόκλητη ΕΒΦΘ ή ΠΕ, ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως εκείνοι με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες, ή εκείνοι που έχουν αναπτύξει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με Xarelto 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως.

Η διάρκεια της θεραπείας και η επιλογή της δόσης πρέπει να εξατομικεύονται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

	Χρονική περίοδος	**Δοσολογικό πρόγραμμα**	**Συνολική ημερήσια δόση**
Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Ημέρα 1 – 21	15 mg δύο φορές ημερησίως	30 mg
	Ημέρα 22 και εξής	20 mg άπαξ ημερησίως	20 mg
Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ	Μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg άπαξ ημερησίως ή 20 mg άπαξ ημερησίως	10 mg ή 20 mg

Η συσκευασία έναρξης θεραπείας 4 εβδομάδων αφορά σε ασθενείς που θα μεταβούν από τη δοσολογία των 15 mg δυο φορές ημερησίως στη δοσολογία των 20 mg άπαξ ημερησίως από την ημέρα 22 και έπειτα (βλ. παράγραφο 6.5).

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία όπου έχει αποφασιστεί η λήψη των 15mg άπαξ ημερησίως από την ημέρα 22 και έπειτα, είναι διαθέσιμες άλλες συσκευασίες που περιέχουν μόνο τα 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (βλ. οδηγίες δοσολογίας στην παρακάτω παράγραφο 'Ειδικοί Πληθυσμοί').

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 – 21), ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως για να διασφαλιστεί η πρόσληψη 30 mg Xarelto ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή, μπορούν να ληφθούν δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Εάν παραλειφθεί μια δόση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας άπαξ ημερησίως, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Xarelto αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto
Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής, η θεραπεία με ΑΒΚ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το Xarelto όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5. Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)
Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.
Σε ασθενείς που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ, οι ΑΒΚ πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να

χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ΑΒΚ, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ΑΒΚ, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα Xarelto και ΑΒΚ, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση του Xarelto. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα εχορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

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. Συνεπώς, το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η χρήση δε 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 νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

- Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).
  Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

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

Ηπατική δυσλειτουργία
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Σωματικό βάρος
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η συσκευασία έναρξης θεραπείας Xarelto δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών διότι είναι ειδικά σχεδιασμένη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών και δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης
Το Xaretlo είναι για από στόματος χρήση.
Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Θρυμματισμός δισκίων
Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων Xarelto 15 mg ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.
Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με 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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν 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 οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά (1,6 φορές κατά μέσο όρο), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Το Xarelto πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 ml/min. Η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
Το Xarelto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου
Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο

Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

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

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι το Xarelto παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή.

Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικώς ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική

διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.
Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη ριβαροξαμπάνης (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.
Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto 15mg / Xarelto 20mg πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Η αυξημένη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δερματολογικές αντιδράσεις
Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση ριβαροξαμπάνης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Το Xarelto περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δοσολογική μονάδα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης C_{max} της ριβαροξαμπάνης,

με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της Cmax. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης Cmax. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

<u>Αντιπηκτικά</u>
Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

<u>ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων</u>
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa. Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα

φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχορήγησης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Βαρφαρίνη
Η μετάβαση των ασθενών από τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) σε ριβαροξαμπάνη (20 mg) ή από τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Ctrough της ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση καιγαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας

και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη για την ασφάλεια
Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε 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 στις μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ενδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών*	Συνολική ημερήσια δόση	Μέγιστη διάρκεια θεραπείας
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

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

Πίνακας 2: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
Πρόληψη ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των	2,1 % των ασθενών

Ένδειξη	Οποιαδήποτε αιμορραγία	Αναιμία
	ασθενών	
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.
** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών
Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥ 1/10)
συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)
όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
μη γνωστές: (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες

φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανο-μένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων)[A] θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανο μένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομ ένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	

Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξημένη χολεριθρίνη, αύξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος[A], αυξημένη GGT[A]	Ικτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ.ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), Νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας),	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας Έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕσε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία για την ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής ως

πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)
* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης III. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 'Αντιμετώπιση της αιμορραγίας'). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρο γεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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.
Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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

Σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες.
Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης (ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Η σύσταση βασίζεται επίσης σε περιορισμένα μη-κλινικά δεδομένα. Πρέπει να εξεταστεί η επαναδοσολόγηση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να τιτλοποιηθεί ανάλογα με τη βελτίωση της αιμορραγίας. Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβουλή ενός γιατρού εξειδικευμένου σε διαταραχές της πήξης του αίματος σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.
Σε ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη

της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 – 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 – 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.
Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 – 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική επίδραση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλέπε παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική, Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Xa δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ
Το κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης στην αρχική και συνεχιζόμενη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και ΠΕ και στην πρόληψη της υποτροπής. Μελετήθηκαν πάνω από 12.800 ασθενείς σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension και Einstein Choice) και επιπρόσθετα έχει διεξαχθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Einstein DVT και Einstein PE . Η συνολική συνδυασμένη διάρκεια της θεραπείας σε όλες τις μελέτες ήταν έως και 21 μήνες.

Στη μελέτη Einstein DVT, μελετήθηκαν 3.449 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματική ΠΕ αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν για 3, 6 ή 12 μήνες ανάλογα με την κλινική κρίση του ερευνητή.
Για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ διάρκειας 3 εβδομάδων, χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως. Αυτό ακολουθήθηκε από 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Στην μελέτη Einstein PE, μελετήθηκαν 4.832 ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή, για τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 3, 6 ή 12 μήνες εξαρτώμενη από την κλινική κρίση του ερευνητή. Για την αρχική θεραπεία της οξείας πνευμονικής εμβολής χορηγήθηκαν 15 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Ακολούθησε χορήγηση των 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως.

Και στις δυο μελέτες, την Einstein DVT και την Einstein PE η συγκριτική θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενοξαπαρίνη χορηγούμενη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ μέχρι το PT/INR να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους (≥ 2,0). Η θεραπεία συνεχίστηκε με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ προσαρμοσμένης δόσης για τη διατήρηση των τιμών PT/INR εντός του θεραπευτικού εύρους 2,0 έως 3,0.

Στη μελέτη Einstein Extension, μελετήθηκαν 1.197 ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ για την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. 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. Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες Einstein DVT, PE και Extension χρησιμοποίησαν τις ίδιες προκαθορισμένες κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ. Η δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας καθορίστηκε ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ, μη θανατηφόρου ΠΕ και θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Στη μελέτη Einstein Choice, 3.396 ασθενείς με επιβεβαιωμένη συμπτωματική ΕΒΦΘ ή και ΠΕ οι οποίοι ολοκλήρωσαν 6 – 12 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας μελετήθηκαν για την πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ ή της μη θανατηφόρου συμπτωματικής υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Οι ασθενείς με ένδειξη για συνεχιζόμενη αντιπηκτική αγωγή θεραπευτικής δόσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως και 12 μήνες ανάλογα με την ημερομηνία τυχαιοποίησης του ατόμου (διάμεση: 351 ημέρες). Η ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως και η ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως συγκρίθηκαν με 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ άπαξ ημερησίως.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ καθοριζόμενη ως το σύνθετο σημείο της υποτροπής ΕΒΦΘ ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΠΕ.

Στη μελέτη Einstein DVT (βλ. Πίνακα 4), η ριβαροξαμπάνη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη ως προς την ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ($p < 0,0001$ (δοκιμή για μη κατωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (δοκιμή για υπεροχή)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,67 ((95 % CI : 0,47 – 0,95), ονομαστική τιμή $p = 0,027$) υπέρ της ριβαροξαμπάνης. Οι τιμές INR ήταν μέσα στο θεραπευτικό εύρος κατά μέσο όρο στο 60,3 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια της θεραπείας των 189 ημερών και 55,4 %, 60,1 % και 62,8 % του χρόνου στις ομάδες όπου είχε αποφασιστεί θεραπεία διάρκειας 3 -, 6- και 12 μηνών αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής της θρομβοεμβολής($P = 0,932$ για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,69 (95 % CI: 0,35 – 1,35).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα μη σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) καθώς και τη δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη

φάσης III Einstein DVT

Πληθυσμός μελέτης	**3.449 ασθενείς με συμπτωματική οξεία εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.731**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 1.718**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (0,1%)	0
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Σοβαρή ή κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως

β) Ενοξαπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

***** p < 0,0001 (μη κατωτερότητα με βάση προκαθορισμένη αναλογία κινδύνων 2,0), αναλογία κινδύνου: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (για υπεροχή)

Στη μελέτη Einstein ΡΕ (βλ. Πίνακα 5) η ριβαροξαμπάνη κατεδείχθη μη κατώτερη της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας (p=0,0026 (έλεγχος για μη κατωτερότητα); αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)). Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας) αναφέρθηκε με μια αναλογία κινδύνου 0,849 ((95 % CI: 0,633 – 1,139), ονομαστική αξία p, p= 0,275). Οι τιμές INR ήταν στα θεραπευτικά πλαίσια με μέση τιμή 63 % του χρόνου για τη μέση διάρκεια θεραπείας των 215 ημερών και 57 %, 62 % και 65 % του χρόνου στις ομάδες με προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας 3, 6, και 12 μήνες αντίστοιχα. Στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του μέσου TTR (Time in Target INR Range 2,0 – 3,0) ανά κέντρο όπως κατανεμήθηκαν σε ισομεγέθη τριτημόρια και στην εμφάνιση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής ΦΘΕ (p= 0,082 για αλληλεπίδραση). Στο τριτημόριο των υψηλότερων TTR ανά κέντρο, η αναλογία κινδύνου με τη ριβαροξαμπάνη έναντι της βαρφαρίνης ήταν 0,642 (95 % CI: 0,277 – 1,484).

Τα ποσοστά επίπτωσης για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στη θεραπευτική ομάδα της ριβαροξαμπάνης (10,3 % (249/2412)) από ό,τι στη θεραπευτική ομάδα της ενοξαπαρίνης/ΑΒΚ (11,4 % (274/2405)). Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,1 % (26/2412)) από ό,τι στην ομάδα της ενοξαπαρίνης / ΑΒΚ (2,2 % (52/2405)) με αναλογία κινδύνου 0,493 (95 % CI: 0,308 – 0,789).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	**4.832 ασθενείς με οξεία συμπτωματική πνευμονική εμβολή**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη** [α)] **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.419**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ** [β)] **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 2.413**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	0	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* $p < 0,0026$ (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 2,0): αναλογία κινδύνου 1,123 (0,749 – 1,684)

Έχει διενεργηθεί μια προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση του αποτελέσματος από τις μελέτες Einstein
DVT και PE (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από συγκεντρωτική ανάλυση μελέτη φάσης III Einstein DVT και Einstein PE

Πληθυσμός μελέτης	**8.281 ασθενείς με μια οξεία συμπτωματική DVT ή ΠΕ**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη α)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.150**	**Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ β)** **3, 6 ή 12 μήνες** **N = 4.131**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Συμπτωματική ΠΕ και ΕΒΦΘ	1 (<0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 15 mg δυο φορές ημερησίως για τρείς εβδομάδες ακολουθούμενο από 20 mg άπαξ ημερησίως.

β) Ενοξαπαρίνη/ΑΒΚ για τουλάχιστον 5 ημέρες, συγχορηγούμενη με, και ακολουθούμενη από ΑΒΚ

* p < 0,0001 (μη κατωτερότητα για την προκαθορισμένη αναλογία κινδύνου του 1,75): αναλογία κινδύνου: 0,886 (0,661 – 1,186)

Το προκαθορισμένο καθαρό κλινικό όφελος (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) από τη συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκε με αναλογία κινδύνου 0,771 ((95 % CI: 0,614 – 0,967), ονομαστική αξία p, p = 0,0244).

Στη μελέτη Einstein Extension (βλ. Πίνακα 7), η ριβαροξαμπάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για την κύρια και τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Για την κύρια έκβαση ασφάλειας (σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια), υπήρξε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η δευτερεύουσα έκβαση ασφάλειας (σοβαρά ή κλινικά αξιολογήσιμα όχι σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια) κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Extension

Πληθυσμός μελέτης	**1.197 συνέχισαν τη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής**	
Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη [a)]** **6 ή 12 μήνες** **N=602**	**Εικονικό Φάρμακο** **6 ή 12 μήνες** **N=594**
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΠΕ	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Συμπτωματική επανεμφανιζόμενη ΕΒΦΘ	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη, όχι σοβαρή αιμορραγία	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

α) Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως

* $p < 0,0001$ (ανωτερότητα), αναλογία κινδύνου: 0,185 (0,087 – 0,393)

Στη μελέτη Einstein Choice (βλ. Πίνακα 8) η ριβαροξαμπάνη σε 20 mg και 10 mg ήταν και στις δύο περιεκτικότητες ανώτερη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100 mg για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας. Η κύρια έκβαση ασφάλειας (μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη φάσης III Einstein Choice

Πληθυσμός μελέτης	**3.396 ασθενείς συνέχισαν πρόληψη υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής**		
Δοσολογία θεραπείας	**Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερισίως N=1.107**	**Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερισίως N=1.127**	**ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως N=1.131**
Διάμεση διάρκεια θεραπείας [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]	349 [189 – 362] ημέρες	353 [190 – 362] ημέρες	350 [186 – 362] ημέρες
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΠΕ	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΕΒΦΘ	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Θανατηφόρος ΠΕ / θάνατος όπου η ΠΕ δεν μπορεί να αποκλειστεί	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή συστημική εμβολή εκτός του ΚΝΣ	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Κλινικά αξιολογήσιμη μη μείζων αιμορραγία	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001(ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,34 (0,20–0,59)
** p<0,001 (ανωτερότητα) ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,26 (0,14–0,47)
[+] Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (ονομαστική)
[++] Ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως έναντι ΑΣΟ 100 mg άπαξ ημερησίως· HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (ονομαστική)

Επιπροσθέτως του προγράμματος μελετών φάσης III EINSTEIN, έχει διεξαχθεί μια προοπτική, ανοιχτή, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής (XALIA), με κεντρική κατακύρωση εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής ΦΘΕ, της σοβαρής αιμορραγίας και του θανάτου. Εντάχθηκαν 5.142 ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ για τη διερεύνηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ριβαροξαμπάνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τα ποσοστά της σοβαρής αιμορραγίας, της υποτροπής ΦΘΕ και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια για τη ριβαροξαμπάνη ήταν 0,7 %, 1,4 % και 0,5 % αντίστοιχα. Υπήρχαν διαφορές στα βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της ύπαρξης καρκίνου και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Μια προκαθορισμένη στατιστική ανάλυση εξομοίωσης τάσης (propensity score) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει προσαρμογή με βάση τις μετρήσιμες διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη στη θεραπεία, ωστόσο υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες μπορεί παρ' όλα αυτά να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι αναλογίες κινδύνου μετά την εξομοίωση τάσης για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με την καθιερωμένη φροντίδα στη σοβαρή αιμορραγία, στην υποτροπή ΦΘΕ και στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια 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 καθημερινή κλινική πρακτική είναι σύμφωνα με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε μια μετεγκριτική μη παρεμβατική μελέτη με περισσότερους από 40.000 ασθενείς, από τέσσερις χώρες, χωρίς ιστορικό καρκίνου, η ριβαροξαμπάνη χορηγήθηκε για την θεραπεία ή την πρόληψη των ΕΒΦΘ και ΠΕ. Τα ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών για συμπτωματική/ κλινικά έκδηλη ΦΘΕ/ θρομβοεμβολικά συμβάντα που οδηγούν σε νοσηλεία κυμάνθηκαν από 0,64 (95% CI 0,40 – 0,97) στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 2,30 (95% CI 2,11 – 2,51) στην Γερμανία. Η αιμορραγία που οδήγησε σε νοσηλεία εμφανίστηκε με ποσοστά συμβάντων ανά 100 έτη-ασθενών 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 αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα και 0,41 (95% CI 0,31 – 0,54) για άλλες αιμορραγίες.<u>Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου</u>
Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου , η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

<u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u>
Η συσκευασία έναρξης θεραπείας Xarelto είναι ειδικά σχεδιασμένη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών και δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

<u>Απορρόφηση</u>
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 - 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας ή μετά το γεύμα. Η πρόσληψη μαζί με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή την C_{max} της ριβαροξαμπάνης στη δόση των 2,5 mg και 10 mg.
Λόγω μειωμένου βαθμού απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66 %. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39 % σε σύγκριση με την πρόσληψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Τα δισκία ριβαροξαμπάνης 15 mg και 20 mg

προορίζονται να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως στην κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά του, με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση.
Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %.

Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνη χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με Vss περίπου 50 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση
Από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.
Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Ειδικοί πληθυσμοί
Φύλο
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός
Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με μέσες τιμές AUC περίπου 1,5 φορές υψηλότερες, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της

δοσολογίας.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους
Ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25 %). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Διαφυλετικές διαφορές
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.

Ηπατική δυσλειτουργία
Κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Α κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου Β κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.
Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία
Παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμη.
Η χρήση δε 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 έλαβαν ριβαροξαμπάνη για θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) 20 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος συγκέντρωσης (90 % προβλέψιμο διάστημα) 2 – 4 ώρες και περίπου 24 ώρες μετά τη δόση (αντιπροσωπεύει περίπου τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του διαστήματος της δόσης) ήταν 215 (22 – 535) και 32 (6 – 239)mcg/l αντίστοιχα.

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων
Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνη στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η συσκευασία έναρξης θεραπείας Xarelto είναι ειδικά σχεδιασμένη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών και δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς.

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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.
Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.
Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος
διασταυρούμενη Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (2910)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Υπρομελλόζη (2910)
Διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (Ε 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δοσολογικό σχήμα συσκευασίας έναρξης τεσσάρων εβδομάδων

Αναδιπλούμενη συσκευασία που περιέχει 49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες PP φύλλου αλουμινίου: 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Xarelto 15 mg και 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xarelto 20 mg.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θρυμματισμός δισκίων
Τα δισκία ριβαροξαμπάνης μπορούν να θρυμματιστούν και να εναιωρηθούν σε 50 ml νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης μετά από επιβεβαίωση της τοποθέτησης του σωλήνα εντός του στομάχου. Στη συνέχεια ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από εντερική σίτιση.
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/040

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα κοκκία περιέχουν 19,7 mg ριβαροξαμπάνης ανά γραμμάριο.
Κάθε φιάλη περιέχει 51,7 mg ριβαροξαμπάνης ή 103,4 mg ριβαροξαμπάνης.
Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνης ανά ml.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε ml του ανασυσταμένου πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 1,8 mg βενζοϊκό νάτριο (Ε 211), βλ. παράγραφο 4.4.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
Λευκά κοκκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά, βρέφη και νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Η δόση και η συχνότητα χορήγησης προσδιορίζονται με βάση το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για το Xarelto σε παιδιατρικούς ασθενείς από τελειόμηνα νεογνά (μετά από τουλάχιστον 10 ημέρες σίτισης από του στόματος και με βάρος τουλάχιστον 2,6 kg) έως παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών

Σωματικό βάρος [kg]		Αγωγή Δόση ριβαροξαμπάνης			Συνολική ημερήσια δόση	Κατάλληλη σύριγγα
		(1 mg ριβαροξαμπάνης αντιστοιχεί σε 1 ml εναιωρήματος)				
Ελάχ.	**Μέγ.**	**άπαξ ημερησίως**	**2 φορές ημερησίως**	**3 φορές ημερησίως**		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml ή 10 m
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά, ιδιαίτερα για παιδιά κάτω των 12 kg. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να βασίζονται μόνο στις αλλαγές του βάρους.

Συχνότητα δοσολόγησης:

- *Για αγωγή άπαξ ημερησίως*
  Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών.
- *Για αγωγή δύο φορές ημερησίως*
  Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.
- *Για αγωγή τρεις φορές ημερησίως*
  Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 8 ωρών.

Για ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 2,6 kg έως κάτω των 30 kg πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο το πόσιμο εναιώρημα. Μη διαχωρίζετε τα δισκία Xarelto και μη χρησιμοποιείτε δισκία μικρότερη περιεκτικότητας σε μια προσπάθεια να παρέχετε δόσεις για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 30 kg.
Για ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg, το πόσιμο εναιώρημα ή τα δισκία Xarelto 15 mg ή 20 mg μπορούν να χορηγούνται άπαξ ημερησίως.

Το πόσιμο εναιώρημα Xarelto παρέχεται είτε με 1 ml ή 5 ml και 10 ml μπλε σύριγγες (δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με προσαρμογέα). Για να διασφαλίσετε την ακριβή δοσολόγηση, συνιστάται να χρησιμοποιείτε τις μπλε σύριγγες ως εξής (βλ. Πίνακα 1):

- Η μπλε σύριγγα του 1 ml (με διαβαθμίσεις των 0,1 ml) για ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 4 kg
- Η μπλε σύριγγα των 5 ml (με διαβαθμίσεις των 0,2 ml) για ασθενείς που ζυγίζουν 4 kg έως λιγότερο από 30 kg
- Η μπλε σύριγγα των 10 ml (με διαβαθμίσεις των 0,5 ml) για ασθενείς που ζυγίζουν 12 kg ή περισσότερο

Για ασθενείς που ζυγίζουν 12 kg έως λιγότερο από 30 kg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι μπλε σύριγγες είτε των 5 ml είτε των 10 ml.
Συνιστάται οι επαγγελματίες υγείας να συμβουλεύουν τους ασθενείς ή τους φροντιστές ποια μπλε σύριγγα να χρησιμοποιούν ώστε να διασφαλίζεται η χορήγηση της σωστής ποσότητας.
Ένα βιβλιαράκι με Οδηγίες χρήσης παρέχεται με το φαρμακευτικό προϊόν.

Έναρξη της θεραπείας

- *Παιδιατρικοί ασθενείς από τελειόμηνα νεογνά έως κάτω των 6 μηνών*
  Η θεραπεία για παιδιατρικούς ασθενείς από τελειόμηνα νεογνά έως ηλικίας κάτω των 6 μηνών, οι οποίοι κατά τη γέννηση είχαν τουλάχιστον 37 εβδομάδες κύησης, ζυγίζουν τουλάχιστον

2,6 kg, και έχουν λάβει τουλάχιστον 10 ημέρες σίτισης από του στόματος πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Το Xarelto δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τη μορφοποίηση πόσιμου εναιωρήματος (βλ. Πίνακα 1).

- *Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών*
  Η θεραπεία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Το Xarelto δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1).

Διάρκεια της θεραπείας

- *Όλα τα παιδιά, εκτός από εκείνα ηλικίας κάτω των 2 ετών με θρόμβωση σχετιζόμενη με καθετήρα*
  Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

- *Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με θρόμβωση σχετιζόμενη με καθετήρα*
  Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 1 μήνα. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 3 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τον 1 μήνα θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

Δόσεις που παραλείφθηκαν

- *Αγωγή άπαξ ημερησίως*
  Εάν λαμβάνεται άπαξ ημερησίως, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να αγνοήσει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

- *Αγωγή δύο φορές ημερησίως*
  Εάν λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, μια πρωινή δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις αυτό γίνει αντιληπτό, και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια βραδινή δόση που παραλείφθηκε μπορεί να ληφθεί μόνο κατά τη διάρκεια του ίδιου βραδιού· ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις το επόμενο πρωί.

- *Αγωγή τρεις φορές ημερησίως*
  Εάν λαμβάνεται τρεις φορές ημερησίως, το σχήμα χορήγησης τρεις φορές ημερησίως με μεσοδιαστήματα περίπου 8 ωρών πρέπει απλά να συνεχιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη δόση χωρίς αναπλήρωση της δόσης που παραλείφθηκε.

Την επόμενη ημέρα, το παιδί πρέπει να συνεχίσει με την κανονική αγωγή άπαξ, δύο φορές ή τρεις φορές ημερησίως.

Αλλαγή από παρεντερικά αντιπηκτικά στο Xarelto
Για ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, αρχίστε το Xarelto 0 έως 2 ώρες πριν από την ώρα της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. LMWH) ή κατά τον χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

Αλλαγή από το Xarelto σε παρεντερικά αντιπηκτικά
Διακόψτε το Xarelto και χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά τον χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του Xarelto.

Αλλαγή από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) στο Xarelto
Η θεραπεία ΑΒΚ πρέπε να σταματάει και η θεραπεία με Xarelto να ξεκινά όταν η τιμή INR είναι ≤ 2,5.
Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ΑΒΚ στο Xarelto, οι τιμές INR θα είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη του Xarelto. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλαγή από το Xarelto σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ)
Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από το Xarelto σε ΑΒΚ. Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Πρέπει να σημειωθεί ότι το Xarelto μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη τιμή INR.

Παιδιά που αλλάζουν από το Xarelto σε ΑΒΚ χρειάζεται να συνεχίσουν το Xarelto για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ΑΒΚ. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να ληφθεί η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Xarelto. Η συγχορήγηση Xarelto και ΑΒΚ συνιστάται να συνεχιστεί μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2,0. Όταν το Xarelto διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί
Νεφρική δυσλειτουργία
- Παιδιά 1 έτους ή μεγαλύτερα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m^2): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιά 1 έτους ή μεγαλύτερα με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2): Το Xarelto δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους: η νεφρική λειτουργία πρέπει να προσδιορίζεται μόνο με χρήση της κρεατινίνης ορού. Το Xarelto δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους με αποτελέσματα κρεατινίνης ορού πάνω από το 97,5^{o} εκατοστημόριο (βλ. Πίνακα 2), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Τιμές αναφοράς κρεατινίνης ορού σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους (Boer et al, 2010)

Ηλικία	97,5^{o} εκατοστημόριο κρεατινίνης (μmol/l)	97,5^{o} εκατοστημόριο κρεατινίνης (mg/dl)
Ημέρα 1	81	0,92
Ημέρα 2	69	0,78
Ημέρα 3	62	0,70
Ημέρα 4	58	0,66
Ημέρα 5	55	0,62
Ημέρα 6	53	0,60
Ημέρα 7	51	0,58
Εβδομάδα 2	46	0,52
Εβδομάδα 3	41	0,46
Εβδομάδα 4	37	0,42
Μήνας 2	33	0,37
Μήνας 3	30	0,34
Μήνας 4-6	30	0,34
Μήνας 7-9	30	0,34
Μήνας 10-12	32	0,36

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία.
Το Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Σωματικό βάρος
Για παιδιά, η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος (βλ. «Δοσολογία» παραπάνω).

Φύλο
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη υποτροπής της ΦΘΕ. Καθόλου ή ανεπαρκή διαθέσιμα δεδομένα υπάρχουν για άλλες ενδείξεις (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Συνεπώς, το Xarelto δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για ενδείξεις άλλες από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ.

Τρόπος χορήγησης
Το Xarelto είναι για από στόματος χρήση.
Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος, βλ. παράγραφο 6.6.

Το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού ή γαστρικού σωλήνα σίτισης (βλ.παραγράφους 5.2 και 6.6).
Κάθε δόση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από την πρόσληψη μίας τυπικής μερίδας υγρού. Αυτή η τυπική μερίδα μπορεί να περιλαμβάνει όγκο υγρού που χρησιμοποιείται για σίτιση.
Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει εμετό εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να δοθεί μια νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει εμετό περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο, όταν συνταγογραφούνται δόσεις 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνης, αυτές μπορούν να παρέχονται θρυμματίζοντας το δισκίο 15 mg ή 20 mg και αναμειγνύοντάς το με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη χρήση και χορηγώντας το από του στόματος (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

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

Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασιών σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κιρσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία μαζί με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με 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

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η δοσολόγηση της ριβαροξαμπάνης δεν μπορεί να προσδιοριστεί αξιόπιστα στους ακόλουθους πληθυσμούς ασθενών και δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών τα οποία:
- κατά τη γέννηση είχαν λιγότερες από 37 εβδομάδες κύησης, ή
- έχουν σωματικό βάρος μικρότερο των 2,6 kg, ή
- είχαν λιγότερες από 10 ημέρες σίτισης από του στόματος.

<u>Κίνδυνος αιμορραγίας</u>
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Xarelto θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστεί σοβαρή αιμορραγία (βλ.παράγραφο 4.9).

Στις κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο.

Ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως αναγράφεται παρακάτω, έχουν 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 οδηγήσει σε διερεύνηση για αιμορραγική εστία.

Αν και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί παρακολούθηση της έκθεσης ως εξέταση ρουτίνας, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστικότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Νεφρική δυσλειτουργία
Το Xarelto δεν συνιστάται σε παιδιά 1 έτους ή μεγαλύτερα με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.
Το Xarelto δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους με αποτελέσματα κρεατινίνης ορού πάνω από το 97,5^{o} εκατοστημόριο, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά που λαμβάνουν συγχορηγούμενη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp.
Το Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη). Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp και συνεπώς μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε κλινικά σχετιζόμενο βαθμό (2,6 φορές κατά μέσο όρο), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI). Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ελκωτικής γαστρεντερικής νόσου, μπορεί να εξεταστεί μια κατάλληλη προφυλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλοι παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου
Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

Ασθενείς με καρκίνο
Οι ασθενείς με κακοήθη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο και εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου.
Οι όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουροποιογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
Σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες
Η ριβαροξαμπάνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές

βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με Xarelto δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), συμπεριλαμβανομένης της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς που είναι θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β2 -γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με DOACs ενδέχεται να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιαζόντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με θεραπεία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.
Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή
Το Xarelto δε συνιστάται ως εναλλακτικό της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή που μπορεί να λάβουν θρομβόλυση ή να υποβληθούν σε πνευμονική εμβολεκτομή αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση
Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή από την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί από τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο ιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης.
Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή οσφυϊκής παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή και θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος μιας διαγνωστικής διαδικασίας.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με το Xarelto. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας διάρκειας δράσης.

Δοσολογικές συστάσεις πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες και χειρουργική παρέμβαση
Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική παρέμβαση, το Xarelto πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.
Το Xarelto πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως κρίνεται από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παράγραφο 5.2).
Δερματολογικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε συσχέτιση με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης , συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι στον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας: η εμφάνιση των αντιδράσεων παρουσιάζεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να διακόπτεται στην πρώτη εμφάνιση ενός σοβαρού δερματικού εξανθήματος (π.χ. επεκτείνεται, είναι έντονο και/ή έχει φυσαλιδώδη αντίδραση) ή κάποιου άλλου σημείου υπερευαισθησίας σε συνδυασμό με βλάβες στους βλεννογόνους.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα
Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Xarelto περιέχουν 1,8 mg βενζοϊκού νατρίου (Ε 211) σε κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος. Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).
Τα αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα λόγω της εκτόπισής της από την αλβουμίνη μπορεί να αυξήσουν τον ίκτερο του νεογνού που μπορεί να εξελιχθεί σε πυρηνικό ίκτερο (εναποθέσεις μη συζευγμένης χολερυθρίνης στον εγκεφαλικό ιστό).
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά χιλιοστόλιτρο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω λήφθησαν από ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως) ή ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 2,6 φορές / 2,5 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,7 φορές / 1,6 φορές της μέσης Cmax της ριβαροξαμπάνης, με σημαντικές αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η χρήση του Xarelto δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικές αζόλες όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αυτές οι δραστικές ουσίες είναι ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Δραστικές ουσίες που αναστέλλουν ισχυρά μόνο μία από τις οδούς απομάκρυνσης της ριβαροξαμπάνης, είτε του CYP3A4 είτε της P-gp, αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), για παράδειγμα, η οποία θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορά της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,4 φορά της Cmax. Η αλληλεπίδραση με την κλαριθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη 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 μετρίως το CYP 3A4 και την P-gp, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και Cmax της ριβαροξαμπάνης. Η αλληλεπίδραση με την ερυθρομυκίνη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές την ημέρα) οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 2,0 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και κατά 1,6 φορές της C_{max} σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Η επίδραση της ερυθρομυκίνης είναι αθροιστική σε εκείνη της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φλουκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως), η οποία θεωρείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε μια αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της ριβαροξαμπάνης και σε μια αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max}. Η αλληλεπίδραση με την φλουκοναζόλη δε θεωρείται κλινικά σχετιζόμενη στους περισσότερους ασθενείς αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένων των περιορισμένων διαθέσιμων κλινικών στοιχείων με τη δρονεδαρόνη, ο συνδυασμός με τη ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αντιπηκτικά
Μετά από τη συνδυασμένη χορήγηση της ενοξαπαρίνης (40 mg άπαξ δόση) με τη ριβαροξαμπάνη (10 mg άπαξ δόση) παρατηρήθηκε μια αθροιστική δράση στη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Xa χωρίς επιπρόσθετες επιδράσεις στις δοκιμασίες πήξης (PT, aPTT). Η ενοξαπαρίνη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

ΜΣΑΦ/αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη παράταση του χρόνου ροής μετά από τη συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης (15 mg) και 500 mg ναπροξένης. Εντούτοις, ενδέχεται να υπάρχουν άτομα με περισσότερο εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση.
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
Η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση εφόδου συνοδευόμενη από 75 mg δόση συντήρησης) δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη ριβαροξαμπάνη (15 mg), αλλά παρατηρήθηκε μια σχετική αύξηση στο χρόνο ροής σε μία υποομάδα ασθενών, η οποία δεν συσχετιζόταν με το βαθμό συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τα επίπεδα P-σελεκτίνης ή τα επίπεδα των υποδοχέων της GPIIb/IIIa.
Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

SSRI/SNRI
Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε περίπτωση συγχορήγησης με SSRI ή SNRI λόγω της αναφερθείσας επίδρασής τους στα αιμοπετάλια. Όταν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα στο κλινικό πρόγραμμα της ριβαροξαμπάνης, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ή μη σοβαρής κλινικά αξιολογήσιμης αιμορραγίας παρατηρήθηκαν 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 τη ριβαροξαμπάνη (20 mg) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) αύξησε το χρόνο προθρομβίνης/INR (Νεοπλαστίνη) περισσότερο από αθροιστικά (μπορεί να παρατηρηθούν μεμονωμένες τιμές INR έως και 12), ενώ οι επιδράσεις στο aPTT, στην αναστολή της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και στο ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν αθροιστικές.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ριβαροξαμπάνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες δραστηριότητας αντι-παράγοντα Xa, PiCT και Heptest, καθώς αυτές οι δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Κατά την τέταρτη ημέρα μετά την τελευταία δόση της βαρφαρίνης, όλες οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένου του PT, aPTT, αναστολής της δραστηριότητας του παράγοντα Xa και ETP) αντιπροσώπευαν μόνο την επίδραση της ριβαροξαμπάνης.
Εάν είναι επιθυμητός ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, η μέτρηση INR μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο C_{trough} της

ριβαροξαμπάνης (24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη της ριβαροξαμπάνης) καθώς αυτή η δοκιμασία επηρεάζεται ελάχιστα από τη ριβαροξαμπάνη σε αυτό το χρονικό σημείο.
Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βαρφαρίνης και της ριβαροξαμπάνης.

Επαγωγείς του CYP3A4
Η συγχορήγηση της ριβαροξαμπάνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη οδήγησε σε κατά προσέγγιση 50 % μείωση στη μέση AUC της ριβαροξαμπάνης, με παράλληλες μειώσεις στις φαρμακοδυναμικές του δράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (*Hypericum perforatum,* βαλσαμόχορτο) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν ο ασθενής παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, του ενδογενούς κινδύνου αιμορραγίας και της απόδειξης ότι η ριβαροξαμπάνη διέρχεται τον πλακούντα, το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Έφηβες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Θηλασμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Xarelto δεν έχουν τεκμηριωθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Τα στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι η ριβαροξαμπάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς το Xarelto αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

Γονιμότητα
Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη στους ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη για τη γονιμότητα αρρένων και θηλέων σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xarelto έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή (συχνότητα: όχι συχνή) και ζάλη (συχνότητα: συχνή) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης αξιολογήθηκε σε δεκατρείς βασικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (βλ. Πίνακα 3).

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

Πίνακας 3: Αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν, συνολική ημερήσια δόση και μέγιστη διάρκεια θεραπείας στις μελέτες φάσης ΙΙΙ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Αριθμός ασθενών***	**Συνολική ημερήσια Δόση**	**Μέγιστη διάρκεια θεραπείας**
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6.097	10 mg	39 ημέρες
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	3.997	10 mg	39 ημέρες
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	6.790	Ημέρα 1 – 21: 30 mg Ημέρα 22 και εξής: 20 mg Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες: 10 mg ή 20 mg	21 μήνες
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	329	Δόση προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος για την επίτευξη παρόμοιας έκθεσης με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία για ΕΒΦΘ με 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως	12 μήνες
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	7.750	20 mg	41 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	10.225	5 mg ή 10 mg αντιστοίχως, συγχορηγούμενα είτε με ΑΣΟ είτε με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη	31 μήνες
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	18.244	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ ή 10 mg μόνο	47 μήνες
	3.256**	5 mg συγχορηγούμενα με ΑΣΟ	42 μήνες

*Ασθενείς που εκτέθηκαν τουλάχιστον σε μία δόση ριβαροξαμπάνης
** Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη ήταν

αιμορραγίες (Πίνακας 4) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4. και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω) . Οι πιο συχνά αναφερόμενες αιμορραγίες ήταν επίσταξη (4,5 %) και αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα (3,8 %).

Πίνακας 4: Ποσοστά αιμορραγικών* επεισοδίων και αναιμίας σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη ριβαροξαμπάνη σε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες φάσης III σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ένδειξη	**Οποιαδήποτε αιμορραγία**	**Αναιμία**
Πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	6,8 % των ασθενών	5,9 % των ασθενών
Πρόληψη της ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς	12,6 % των ασθενών	2,1 % των ασθενών
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη της υποτροπής	23 % των ασθενών	1,6 % των ασθενών
Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών μετά την έναρξη τυπικής αντιπηκτικής θεραπείας	39,5 % των ασθενών	4,6 % των ασθενών
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	28 ανά 100 έτη ασθενών	2,5 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ	22 ανά 100 έτη ασθενών	1,4 ανά 100 έτη ασθενών
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ /ΠΑΝ	6,7 ανά 100 έτη ασθενών	0,15 ανά 100 έτη ασθενών**
	8,38 ανά 100 έτη ασθενών #	0,74 ανά 100 έτη ασθενών*** #

* Για όλες τις μελέτες με τη ριβαροξαμπάνη, όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συλλέγονται, αναφέρονται και κατακυρώνονται.
** Στη μελέτη COMPASS, υπάρχει χαμηλή επίπτωση αναιμίας καθώς εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
*** Εφαρμόστηκε μια επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων
# Από τη μελέτη VOYAGER PAD

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών
Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Xarelto σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA) και ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:
πολύ συχνές (≥1/10)
συχνές (≥1/100 έως <1/10)
όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
πολύ σπάνιες (<1/10.000)
μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 5: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ενήλικες ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ ή μέσω χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου* και σε δύο μελέτες φάσης ΙΙ και δύο φάσης ΙΙΙ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συχνές	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ Σπάνιες**	**Μη γνωστές**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία (συμπεριλαμβανο-μένων αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	Θρομβοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων)[A], θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
	Αλλεργική αντίδραση, αλλεργική δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα		Αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανο μένου αναφυλακτικού σοκ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Ζάλη, κεφαλαλγία	Εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία, συγκοπή			
Οφθαλμικές διαταραχές				
Οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομ ένης αιμορραγίας του επιπεφυκότα)				
Καρδιακές διαταραχές				
	Ταχυκαρδία			
Αγγειακές διαταραχές				
Υπόταση, αιμάτωμα				
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη, αιμόπτυση			Ηωσινοφιλική πνευμονία	

Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ουλορραγία αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού), γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα[A], διάρροια, έμετος[A]	Ξηροστομία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Αύξηση στις τρανσαμινάσες	Ηπατική δυσλειτουργία, αύξημένη χολεριθρίνη, αύξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος[A], αυξημένη GGT[A]	Ικτερος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (με ή χωρίς συνοδό αύξηση της ALT), χολόσταση, ηπατίτιδα (συμπερ.ηπατοκυτταρικής βλάβης)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Κνησμός (συμπεριλαμβανομένων όχι συχνών 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 στα άκρα[A]	Αιμάρθρωση	Μυϊκή αιμορραγία		Σύνδρομο διαμερίσματος απότοκο αιμορραγίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιμορραγία της ουρογεννητικής οδού (συμπεριλαμβανομένης αιματουρίας και μηνορραγίας[B]), νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης αυξημένης κρεατινίνης αίματος, αυξημένης ουρίας αίματος)				Νεφρική ανεπάρκεια/ οξεία νεφρική ανεπάρκεια απότοκος αιμορραγίας ικανής να προκαλέσει μειωμένη αιμάτωση, Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πυρετός[A], περιφερικό οίδημα, μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης κόπωσης, εξασθένισης)	Αίσθημα αδιαθεσίας (συμπεριλαμβανομένης κακουχίας),	Εντοπισμένο οίδημα[A]		
Παρακλινικές εξετάσεις				
	αυξημένη LDH[A], αυξημένη λιπάση[A], αυξημένη αμυλάση[A]			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Αιμορραγία μετά την επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης μετεγχειρητικής αναιμίας και αιμορραγίας από τραύμα), μώλωπας, έκκριση από τραύμα[A]		Αγγειακό ψευδοανεύρυσμα[Γ]		

Α: παρατηρήθηκε στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

Β: παρατηρήθηκε στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, ΠΕ και της πρόληψης υποτροπής ως πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας < 55 ετών
Γ: παρατηρήθηκε ως όχι συχνή στην πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση)
* Εφαρμόστηκε μια προκαθορισμένη επιλεκτική προσέγγιση στη συλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων σε επιλεγμένες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αυξήθηκε και δεν αναγνωρίστηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου μετά την ανάλυση αυτών των μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του Xarelto μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, συμπτώματα και η σοβαρότητα (που συμπεριλαμβάνει θανατηφόρα έκβαση) ποικίλλουν ανάλογα με την εστία, το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας ή/και αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.9 'Αντιμετώπιση της αιμορραγίας'). Σε κλινικές μελέτες αιμορραγία των βλεννογόνων (δηλαδή επίσταξη, από τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής κολπικής αιμορραγίας ή αυξημένης έμμηνου ρύσης) και αναιμία έχουν φανεί πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με θεραπεία Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Συνεπώς, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική παρατήρηση, η εργαστηριακή εξέταση της αιμοσφαιρίνης / αιματοκρίτη θα μπορούσε να έχει αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας και την ποσοτικοποίηση της κλινικής σημασίας της έκδηλης αιμορραγίας, όπως κρίνεται κατάλληλο. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση ή/και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4 'Κίνδυνος αιμορραγίας'). Η έμμηνος ρύση μπορεί να αυξηθεί ή/και να παραταθεί. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν 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.
Για το Xarelto έχουν αναφερθεί επιπλοκές οι οποίες είναι γνωστό ότι μπορούν να συμβούν μετά από σοβαρή αιμορραγία, όπως σύνδρομο διαμερίσματος και νεφρική ανεπάρκεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης ή νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά. Συνεπώς, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης οποιουδήποτε ασθενούς υπό αντιπηκτική θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές φάσης ΙΙ και μία φάσης ΙΙΙ ανοικτής επισήμανσης ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο 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 εκείνο που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό και συνεπές σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, αν και η αξιολόγηση περιορίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών.
Στους παιδιατρικούς ασθενείς, κεφαλαλγία (πολύ συχνές, 16,7 %), πυρετός (πολύ συχνές, 11,7 %), επίσταξη (πολύ συχνές, 11,2 %), έμετος (πολύ συχνές, 10,7 %), ταχυκαρδία (συχνές, 1,5 %), αύξηση στη χολερυθρίνη (συχνές, 1,5 %) και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη (όχι συχνές, 0,7 %) αναφέρθηκαν πιο συχνά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε συμφωνία με τον ενήλικο πληθυσμό, μηνορραγία παρατηρήθηκε στο 6,6 % (συχνές) των εφήβων κοριτσιών μετά την εμμηναρχή. Η θρομβοπενία όπως παρατηρήθηκε στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στον ενήλικο πληθυσμό ήταν συχνή (4,6 %) στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων 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, σπάνιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας έως και 1.960 mg έχουν αναφερθεί. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο «Αντιμετώπιση της αιμορραγίας»). Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά. Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες στους ενήλικες, ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε υπερθεραπευτικές δόσεις στα παιδιά.
Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά.
Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας
Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει. Η ριβαροξαμπάνη έχει ημιζωή περίπου 5 έως 13 ωρών σε ενήλικες. Η ημιζωή στα παιδιά όπως εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης πληθυσμού (popPK) είναι βραχύτερη (βλ. παράγραφο 5.2). Η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τη θέση της αιμορραγίας. Κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες και σε παιδιά που παίρνουν ριβαροξαμπάνη (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 καθόλου εμπειρία με το αμινοκαπροϊκό οξύ και την απροτινίνη σε ενήλικες που παίρνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε παιδιά που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Δεν υπάρχει ούτε επιστημονικό σκεπτικό για το όφελος ούτε εμπειρία με τη χρήση του συστηματικού αιμοστατικού δεσμοπρεσίνη σε άτομα που παίρνουν ριβαροξαμπάνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF01

Μηχανισμός δράσης
Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η αναστολή του παράγοντα Xa διακόπτει την ενδογενή και εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης του αίματος, αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβων. Η ριβαροξαμπάνη δεν αναστέλλει τη θρομβίνη (ενεργοποιημένος παράγοντας II) και δεν έχει καταδειχθεί καμία επίδραση στα αιμοπετάλια.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος (τιμή r ισούται με 0,98) εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.
Σε ασθενείς που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) για 15 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές ημερησίως κυμάνθηκαν από 17 έως 32 δευτερόλεπτα και για 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως από 15 έως 30 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (8 – 16 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια από 15 mg δυο φορές ημερησίως κυμαίνονταν από 14 έως 24 δευτερόλεπτα και για τα 20 mg άπαξ ημερησίως (18 – 30 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) από 13 έως 20 δευτερόλεπτα.
Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που παίρνουν ριβαροξαμπάνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, τα 5/95 εκατοστημόρια για PT (Νεοπλαστίνη) 1 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου (δηλ. κατά το χρόνο της μέγιστης δράσης) σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμάνθηκαν από 14 έως 40 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 10 έως 50 δευτερόλεπτα. Στο κατώτερο σημείο συγκέντρωσης (16 – 36 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου) τα 5/95 εκατοστημόρια σε ασθενείς που θεραπεύονταν με 20 mg άπαξ ημερησίως κυμαίνονταν από 12 έως 26 δευτερόλεπτα και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με 15 mg άπαξ ημερησίως από 12 έως 26 δευτερόλεπτα.
Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη για την αντιστροφή της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα (n = 22), αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις των εφάπαξ δόσεων (50 IU / kg) από δύο διαφορετικούς τύπους PCCs, 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 Νεοπλαστίνης PT κατά περίπου 1,0 δευτερόλεπτο μέσα σε 30 λεπτά, σε σύγκριση με τη μείωση των περίπου 3,5 δευτερόλεπτων που παρατηρήθηκε με το PCC 4 παραγόντων. Σε αντίθεση, το PCC 3 παραγόντων είχε μια μεγαλύτερη και ταχύτερη συνολική δράση στην αντιστροφή της δράσης στην ενδογενή παραγωγή θρομβίνης από το PCC 4 παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.9).
Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Xa δραστικότητας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Οι χρόνοι PT (αντιδραστήριο νεοπλαστίνης), aPTT και ο προσδιορισμός του αντι-Xa (με βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία) εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος σε παιδιά. Η συσχέτιση μεταξύ του αντι-Xa και των συγκεντρώσεων πλάσματος είναι γραμμική με κλίση κοντά στο 1. Μπορεί να προκύψουν ατομικές ασυμφωνίες με υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές αντι-Xa σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος. Δεν υπάρχει ανάγκη για τακτική παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της κλινικής θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, οι συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης μπορούν να

μετρούνται μέσω βαθμονομημένων ποσοτικών δοκιμασιών αντι-παράγοντα Xa σε mcg/l (βλ. Πίνακα 8 στην παράγραφο 5.2 για τα εύρη των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά). Το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποιήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Xa χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ουδός για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ένα σύνολο 727 παιδιών με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ, εκ των οποίων 528 έλαβαν ριβαροξαμπάνη, μελετήθηκαν σε 6 πολυκεντρικές παιδιατρικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος δοσολόγηση σε ασθενείς από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών οδήγησε σε έκθεση στη ριβαροξαμπάνη παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως (o.d.) όπως επιβεβαιώθηκε στη μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφος 5.2).

Η μελέτη EINSTEIN Junior φάσης III ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 500 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με επιβεβαιωμένη οξεία ΦΘΕ. 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 ΦΘΕ αναφοράς ταξινομήθηκε είτε ως ΦΘΕ σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC-VTE; 90/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 37/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης), θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων (CVST; 74/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 43/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης) και 'όλες οι άλλες' συμπεριλαμβανομένης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ (μη-CVC-VTE; 171/335 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 85/165 ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης). Η πιο συχνή παρουσίαση θρόμβωσης αναφοράς σε παιδιά ηλικίας 12 έως < 18 ετών ήταν 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 υπήρξαν παιδιά < 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 ΦΘΕ ήταν προκλητή από εμμένοντες, παροδικούς, ή και εμμένοντες και παροδικούς παράγοντες κινδύνου σε 438 (87,6 %) παιδιά.

Οι ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις UFH, LMWH ή φονταπαρινόξης για τουλάχιστον 5 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε προσαρμοσμένες ως προς το σωματικό βάρος δόσεις ριβαροξαμπάνης είτε ομάδας συγκριτικού φαρμάκου (ηπαρίνες, ΑΒΚ) για την κύρια περίοδο θεραπείας της μελέτης διάρκειας 3 μηνών (1 μηνός για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE). Στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας της μελέτης, η διαγνωστική απεικονιστική εξέταση, η οποία είχε ληφθεί κατά την έναρξη, επαναλήφθηκε, εάν ήταν κλινικά εφικτό. Η θεραπεία της μελέτης μπορούσε να διακοπεί στο σημείο αυτό ή, κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, να συνεχιστεί για έως και 12 μήνες (για παιδιά < 2 ετών με CVC-VTE έως και 3 μήνες) συνολικά.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν συμπτωματική, υποτροπή της ΦΘΕ. Η κύρια έκβαση ασφάλειας ήταν το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNMB). Όλες οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κρίθηκαν κεντρικά από μια ανεξάρτητη επιτροπή τυφλοποιημένη για την εκχώρηση της θεραπείας. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρουσιάζονται στους Πίνακες 6 και 7 παρακάτω.

Υποτροπές ΦΘΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην

ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 5 από 165 ασθενείς. Το σύνθετο της μείζονος αιμορραγίας και CRNMB αναφέρθηκε σε 10 από 329 ασθενείς (3 %) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και σε 3 από 162 ασθενείς (1,9 %) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο. Καθαρό κλινικό όφελος (συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ συν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια) αναφέρθηκε στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε 4 από 335 ασθενείς και στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου σε 7 από 165 ασθενείς. Ομαλοποίηση του θρομβωτικού φορτίου στην επαναληπτική απεικόνιση εμφανίστηκε σε 128 από 335 ασθενείς με τη θεραπεία με τη ριβαροξαμπάνη και σε 43 από 165 ασθενείς στην ομάδα συγκριτικού φαρμάκου. Αυτά τα ευρήματα ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Υπήρχαν 119 (36,2%) παιδιά με οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και 45 (27,8%) παιδιά στην ομάδα σύγκρισης.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

Συμβάν	**Ριβαροξαμπάνη N=335***	**Συγκριτικό φάρμακο N=165***
Υποτροπή ΦΘΕ (κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση στην επαναληπτική απεικόνιση	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + ασυμπτωματική επιδείνωση + καμία μεταβολή στην επαναληπτική απεικόνιση	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
Ομαλοποίηση στην επαναληπτική απεικόνιση	128 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% – 33,0%)
Σύνθετο: Συμπτωματική υποτροπή ΦΘΕ + μείζων αιμορραγία (καθαρό κλινικό όφελος)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)
Θανατηφόρος ή μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

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

Πίνακας 7: Αποτελέσματα ασφάλειας στο τέλος της κύριας περιόδου θεραπείας

	Ριβαροξαμπάνη N=329*	**Συγκριτικό φάρμακο N=162***
Σύνθετο: Μείζων αιμορραγία + CRNMB (κύρια έκβαση ασφάλειας)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% – 5,3%)
Μείζων αιμορραγία	0 (0,0%, 95% CI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% CI 0,2% – 4,3%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίστηκε στη θεραπεία	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 παρόμοια μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού με ΦΘΕ και του ενήλικου πληθυσμού με ΕΒΦΘ/ΠΕ, ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με οποιαδήποτε αιμορραγία ήταν υψηλότερο στον παιδικό πληθυσμό ΦΘΕ σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό ΕΒΦΘ/ΠΕ.

*Θρομβοπροφύλαξη σε Παιδιατρικούς ασθενείς με Συγγενή Καρδιακή Νόσο μετά από επέμβαση Fontan*Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης για θρομβοπροφύλαξη σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή καρδιακή νόσο, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση Fontan μέσα σε διάστημα 4 μηνών πριν την συμμετοχή τους, αξιολογήθηκε με μια προοπτική, ανοιχτής ετικέτας, 2-σκελών (το σκέλος Β ελεγχόμενο με ενεργή αγωγή) μελέτη (UNIVERSE) όπου η ριβαροξαμπάνη χρησιμοποιήθηκε για θρομβοπροφύλαξη για 12 μήνες συγκρινόμενη με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε παιδιά 2 έως 8 ετών με μονήρη κοιλία οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επέμβαση Fontan.
Οι ασθενείς έλαβαν είτε δόσεις ριβαροξαμπάνης καθοριζόμενες από το σωματικό βάρος ([n=76], εκθέσεις που να αντιστοιχούν με 10 mg ημερήσιας δόσης σε ενήλικες) είτε ακετυλοσαλικυλικό οξύ ([n=34] περίπου 5 mg/kg). Η δοσολογία που μελετήθηκε στην UNIVERSE για θρομβοπροφύλαξη ήταν άρα μικρότερη και δεν μπορεί να προκύψει από την εγκεκριμένη παιδιατρική δόση για θεραπεία VTE.
Λίγα θρομβοεμβολικά συμβάντα παρατηρήθηκαν στην μελέτη UNIVERSE (ομάδα ριβαροξαμπάνης (1[1,6%] έναντι ομάδας ακετυλοσαλικυλικού οξέος (3 [8,8%])) και ο αριθμός των αιμορραγικών συμβάντων ήταν παρόμοιος μεταξύ των σκελών της μελέτης με 5 (7,8%) κλινικά σχετικές αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένης 1 μείζονος) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 3 (8,8%· κανένα από τα οποία δεν ήταν μείζων αιμορραγία) στην ομάδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Ασθενείς με τριπλό θετικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο υψηλού κινδύνου
Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου , η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη 20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0 – 3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7 %) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3 %) της ομάδας της βαρφαρίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Οι ακόλουθες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα που ελήφθησαν στους ενήλικες.
Η ριβαροξαμπάνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 2 – 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου.
Η από στόματος απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης είναι σχεδόν πλήρης και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή (80 – 100 %) για τη δόση δισκίου των 2,5 mg και 10 mg, ανεξάρτητα από την κατάσταση νηστείας/μετά το γεύμα.
Λόγω μειωμένου βαθμού απορρόφησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο των 20 mg υπό συνθήκες νηστείας προσδιορίστηκε σε 66 %. Όταν τα δισκία ριβαροξαμπάνης 20 mg λαμβάνονται μαζί με τροφή, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση AUC κατά 39 % σε σύγκριση με την πρόσληψη του δισκίου υπό συνθήκες νηστείας, το οποίο υποδηλώνει σχεδόν πλήρη απορρόφηση και υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης είναι περίπου γραμμικές μέχρι περίπου 15 mg άπαξ ημερησίως στην κατάσταση νηστείας. Σε συνθήκες σίτισης, τα δισκία ριβαροξαμπάνης 10 mg, 15 mg και 20 mg κατέδειξαν αναλογικότητα σύμφωνα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, η ριβαροξαμπάνη εμφανίζει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διαλυτότητά του, με μειωμένη

βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένο ρυθμό απορρόφησης με αυξανόμενη δόση.
Η βιοϊσοδυναμία καταδείχθηκε για τη μορφοποίηση κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα σε σύγκριση με το δισκίο που κυκλοφορεί στην αγορά στη δόση των 10 mg σε κατάσταση νηστείας καθώς και για τη δόση των 20 mg σε κατάσταση μετά από πρόσληψη τροφής.
Η διακύμανση στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης είναι μέτρια, με διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV %) από 30 % έως 40 %.
Η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση απελευθέρωσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Μια μείωση κατά 29 % και 56 % στην AUC και στην C_{max} σε σύγκριση με το δισκίο αναφέρθηκε όταν η ριβαροξαμπάνη υπό μορφή κοκκίων απελευθερώνεται στο εγγύς λεπτό έντερο. Η έκθεση είναι περαιτέρω μειωμένη όταν η ριβαροξαμπάνη απελευθερώνεται στο περιφερικό λεπτό έντερο ή στο ανιόν κόλον. Συνεπώς, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης περιφερικά του στομάχου πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και σχετική έκθεση της ριβαροξαμπάνης.
Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) ήταν συγκρίσιμη για 20 mg ριβαροξαμπάνης χορηγούμενης από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο αναμεμειγμένο με πολτό μήλου, ή εναιωρημένο σε νερό και χορηγούμενο μέσω γαστρικού σωλήνα ακολουθούμενο από ένα υγρό γεύμα, σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο. Δεδομένου του προβλέψιμου, δοσοεξαρτώμενου φαρμακοκινητικού προφίλ της ριβαροξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τη μελέτη αυτή είναι πιθανό να εφαρμόζονται σε χαμηλότερες δόσεις της ριβαροξαμπάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα παιδιά έλαβαν δισκίο ριβαροξαμπάνης ή πόσιμο εναιώρημα κατά τη διάρκεια ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη σίτιση ή την πρόσληψη τροφής και με τυπική μερίδα υγρού για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη δοσολόγηση στα παιδιά. Όπως και στους ενήλικες, η ριβαροξαμπάνη απορροφάται άμεσα μετά την από του στόματος χορήγηση ως μορφοποίηση δισκίου ή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα στα παιδιά. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον ρυθμό απορρόφησης ούτε στον βαθμό απορρόφησης μεταξύ της μορφοποίησης δισκίου και κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά, οπότε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριβαροξαμπάνης στα παιδιά είναι άγνωστη. Διαπιστώθηκε μείωση στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα για αυξανόμενες δόσεις (σε mg/kg σωματικού βάρους), υποδεικνύοντας περιορισμούς στην απορρόφηση για υψηλότερες δόσεις, ακόμα και όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή.
Το πόσιμο εναιώρημα ριβαροξαμπάνης 20 mg πρέπει να λαμβάνονται με τη σίτιση ή με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή
Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ενήλικες είναι υψηλή, σε ποσοστό περίπου 92 % έως 95 %, με τη λευκωματίνη ορού να αποτελεί το κύριο δεσμευτικό συστατικό. Ο όγκος κατανομής είναι μέτριος, με V_{ss} περίπου 50 λίτρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα δεδομένα *in vitro* δεν υποδεικνύουν σχετικές διαφορές στη δέσμευση της ριβαροξαμπάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε παιδιά σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ο V_{ss} που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 113 λίτρα για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση
Σε ενήλικες, από τη χορηγούμενη δόση της ριβαροξαμπάνης, περίπου τα 2/3 υπόκεινται σε μεταβολική αποδόμηση, με το μισό από αυτό να απεκκρίνεται κατόπιν μέσω της νεφρικής οδού και το άλλο μισό μέσω των κοπράνων. Το τελικό 1/3 της χορηγούμενης δόσης υπόκειται σε άμεση νεφρική απέκκριση ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα, κυρίως μέσω ενεργού νεφρικής απέκκρισης.
Η ριβαροξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4, του CYP2J2 και μηχανισμών ανεξάρτητων των CYP. Η οξειδωτική αποδόμηση του μορίου μορφολινόνης και η υδρόλυση των αμιδικών δεσμών, αποτελούν τα κύρια σημεία βιομετατροπής. Με βάση τις *in vitro* έρευνες, η

ριβαροξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και Bcrp (πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού).
Η αμετάβλητη ριβαροξαμπάνη είναι η σημαντικότερη ένωση στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία μειζόνων ή ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Με συστηματική κάθαρση περίπου 10 l/h, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ταξινομηθεί ως ουσία χαμηλής κάθαρσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης 1 mg, η ημίσεια ζωή απέκκρισης είναι περίπου 4,5 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απέκκριση περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Η απέκκριση της ριβαροξαμπάνης από το πλάσμα λαμβάνει χώρα με τελικές ημιζωές από 5 έως 9 ώρες σε νεαρά άτομα, και με τελικές ημιζωές από 11 έως 13 ώρες στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μεταβολισμού ειδικά για τα παιδιά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Η CL που εκτιμήθηκε μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού στα παιδιά (ηλικιακό εύρος 0 έως < 18 ετών) μετά την από του στόματος χορήγηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος και μπορεί να περιγραφεί με αλλομετρική εξίσωση, με μέσο όρο 8 l/h για ένα άτομο με σωματικό βάρος 82,8 kg. Οι τιμές γεωμετρικού μέσου για τις ημιζωές διάθεσης ($t_{1/2}$) που εκτιμήθηκαν μέσω ΦΚ μοντελοποίησης πληθυσμού μειώνονται με τη μείωση της ηλικίας και κυμάνθηκαν από 4,2 h στους εφήβους έως περίπου 3 h στα παιδιά ηλικίας 2-12 ετών, και έως μόλις 1,9 και 1,6 h στα παιδιά ηλικίας 0,5-< 2 ετών και κάτω των 0,5 ετών, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί
Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ενήλικες, κιρρωτικοί ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh) εμφάνισαν μόνο μικρές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης (αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC της ριβαροξαμπάνης κατά μέσο όρο), σχεδόν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες για την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh), η μέση AUC της ριβαροξαμπάνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 2,3 φορές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η AUC του μη δεσμευμένου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 2,6 φορές. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν επίσης μειωμένη νεφρική απέκκριση της ριβαροξαμπάνης, όμοια με εκείνη των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Η αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,6 σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 2,1. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στη ριβαροξαμπάνη με αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη κλίση στη σχέση PK/PD μεταξύ συγκέντρωσης και PT.
Η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m^2) ή σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους με αποτελέσματα κρεατινίνης ορού πάνω από το 97,5ο εκατοστημόριο (βλ. παράγραφο 4.4).
Σε ενήλικες, παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη σε συσχέτιση με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω μετρήσεων κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς 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 πλάσματος της ριβαροξαμπάνης (AUC) αυξήθηκαν κατά 1,4, 1,5 και 1,6 φορές αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες αυξήσεις στις φαρμακοδυναμικές δράσεις ήταν εντονότερες. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η γενική αναστολή της δραστικότητας του παράγοντα Xa αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 1,5, 1,9 και 2,0 αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η παράταση του PT

αυξήθηκε ομοίως κατά ένα συντελεστή 1,3, 2,2 και 2,4 αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.
Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται ότι μπορεί να είναι αιμοδιυλίσιμη.

Φύλο
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ αρρένων και θηλέων παιδιών.

Διαφορετικές κατηγορίες βάρους
Σε ενήλικες, ακραίες τιμές σωματικού βάρους (< 50 kg ή > 120 kg) είχαν μόνο μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα (λιγότερο από 25%). Στα παιδιά, η ριβαροξαμπάνη δοσολογείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια διερευνητική ανάλυση στα παιδιά δεν αποκάλυψε σχετική επίδραση του ελλιπούς βάρους ή της παχυσαρκίας στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη.

Διαφυλετικές διαφορές
Σε ενήλικες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετιζόμενες διαφυλετικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, μαύρων Αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ριβαροξαμπάνης.
Μια διερευνητική ανάλυση δεν αποκάλυψε σχετικές διεθνικές διαφορές στην έκθεση στη ριβαροξαμπάνη μεταξύ Ιαπώνων, Κινέζων ή Ασιατών παιδιών εκτός της Ιαπωνίας και της Κίνας σε σύγκριση με τον αντίστοιχο συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς
Σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία ΦΘΕ που έλαβαν προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος ριβαροξαμπάνη που οδήγησε σε έκθεση παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΕΒΦΘ που λάμβαναν ημερήσια δόση 20 mg o.d., οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (90 % διάστημα) σε χρονικά διαστήματα δειγματοληψίας που αντιπροσώπευαν χονδρικά τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος, συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (γεωμετρικός μέσος (90% διάστημα)) των συγκεντρώσεων πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης ριβαροξαμπάνης (mcg/l) κατά δοσολογικό σχήμα και ηλικία

Χρονικά διαστήματα								
o.d.	**N**	**12-<18 ετών**	**N**	**6-<12 ετών**				
2,5-4 h μετά	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h μετά	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	**N**	**6-<12 ετών**	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**		
2,5-4 h μετά	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	δ.υ.		
10-16 h μετά	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (δ.υ.-δ.υ.)		
t.i.d.	**N**	**2-<6 ετών**	**N**	**Γέννηση -<2 ετών**	**N**	**0,5-<2 ετών**	**N**	**Γέννηση -<0,5 ετών**
0,5-3 h 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 h μετά	5	33,2	2	18,7	1	21,4	1	16,1

		(18,7-99,7)	3	(10,1-36,5)	2	(10,5-65,6)	1	(1,03-33,6)

o.d. = άπαξ ημερησίως, b.i.d. = δύο φορές ημερησίως, t.i.d. = τρεις φορές ημερησίως, δ.υ. = δεν υπολογίστηκε
Οι τιμές κάτω από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) υποκαταστάθηκαν από 1/2 LLOQ για τον υπολογισμό των στατιστικών στοιχείων (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων
Η σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (PK/PD) μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα και διαφόρων τελικών σημείων PD (αναστολή παράγοντα Xa, PT, aPTT, Heptest) αξιολογήθηκε μετά από τη χορήγηση ενός μεγάλου εύρους δόσεων (5 – 30 mg δύο φορές ημερησίως). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριβαροξαμπάνης και της δραστηριότητας του παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα από ένα μοντέλο E_{max}. Για το PT, το μοντέλο γραμμικής παρεμβολής γενικά περιέγραψε καλύτερα τα δεδομένα. Ανάλογα με τα διαφορετικά αντιδραστήρια PT που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίση διέφερε σημαντικά. Όταν χρησιμοποιήθηκε Νεοπλαστίνη PT, η αρχική τιμή PT ήταν περίπου 13 δευτερόλεπτα (s) και η κλίση ήταν περίπου 3 έως 4 s/(100 mcg/l). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων PK/PD στη φάση II και III ήταν συνακόλουθα με τα δεδομένα που τεκμηριώθηκαν σε υγιή άτομα.

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 μίας δόσης, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και νεανικής τοξικότητας.
Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην εκσεσημασμένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριβαροξαμπάνης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα IgG και IgA στο πλάσμα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης.
Στους αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σχετιζόμενη με τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης της ριβαροξαμπάνης (π.χ. αιμορραγικές επιπλοκές). Εμβρυϊκή - νεογνική τοξικότητα (αποβολή μετά την εμφύτευση, καθυστερημένη/προχωρημένη οστεοποίηση, πολλαπλά ηπατικά ανοικτόχρωμα στίγματα) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοινών διαμαρτιών και μεταβολών του πλακούντα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένη βιωσιμότητα των απογόνων σε δόσεις που ήταν τοξικές για τα θήλεα.

Η ριβαροξαμπάνη δοκιμάστηκε σε νεαρούς αρουραίους για διάρκεια θεραπείας έως και 3 μηνών, με έναρξη κατά την Ημέρα 4 μετά τη γέννηση, δείχνοντας μια μη δοσοεξαρτώμενη άυξηση της περινησιδιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας.Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ειδικής για στοχευόμενα όργανα τοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ, άνυδρο (Ε 330)
Υπρομελλόζη
Μαννιτόλη (Ε 421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και καρμελλόζη νατριούχος
Νάτριο βενζοϊκό (Ε 211)
Σουκραλόζη (Ε 955)
Κόμμι ξανθάνης (Ε 415)
Γεύση γλυκιά και κρεμώδης: αρωματικές ουσίες, μαλτοδεξτρίνη (αραβόσιτος), προπυλενογλυκόλη

(E 1520) και αραβικό κόμμι ακακίας (E 414).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Μετά την ανασύσταση το εναιώρημα είναι σταθερό για 14 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα είναι συσκευασμένο σε πτυσσόμενο κουτί που περιέχει:

Για παιδιά με βάρος λιγότερο από 4 κιλά:

- 2,625 g κοκκία, που αντιστοιχούν σε 51,7 mg ριβαροξαμπάνης, σε καφέ γυάλινη φιάλη, για ανασύσταση σε 50 ml νερό, κλεισμένη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.
- 2 μπλε σύριγγες 1 ml με επισημασμένες διαβαθμίσεις του 0,1 ml
- 1 προσαρμογέα για φιάλες και μπλε σύριγγες
- 1 σύριγγα νερού των 50 ml με επισημασμένες διαβαθμίσεις του 1 ml

ή

Για παιδιά με βάρος από 4 κιλά και περισσότερο:

- 5,25 g κοκκία, που αντιστοιχούν σε 103,4 mg ριβαροξαμπάνης, σε 1 καφέ γυάλινη φιάλη, για ανασύσταση σε 100 ml νερό, κλεισμένη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.
- 2 μπλε σύριγγες 5 ml με επισημασμένες διαβαθμίσεις των 0,2 ml
- 2 μπλε σύριγγες 10 ml με επισημασμένες διαβαθμίσεις των 0,5 ml
- 1 προσαρμογέα για φιάλες και μπλε σύριγγες
- 1 σύριγγα νερού των 100 ml με επισημασμένες διαβαθμίσεις των 2 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

<u>Ανασύσταση</u>
Πριν τη χορήγηση τα κοκκία πρέπει να εναιωρηθούν με μη ανθρακούχο νερό σε ομοιογενές εναιώρημα, δίνοντας τελική συγκέντρωση 1 mg ανά ml.

Η ποσότητα νερού που χρησιμοποιείται είναι:
- 50 ml για τη φιάλη που περιέχει 2,625 g κόκκους (51,7 mg ριβαροξαμπάνης), έχοντας ως αποτέλεσμα 51,7 ml συνολικού όγκου μετά την ανασύσταση
- 100 ml για τη φιάλη που περιέχει 5,25 g κόκκους (103,4 mg ριβαροξαμπάνης), έχοντας ως αποτέλεσμα 103,4 ml συνολικού όγκου μετά την ανασύσταση
Η φιάλη πρέπει να ανακινείται μετά την ανασύσταση για 60 δευτερόλεπτα και πριν από κάθε δόση για

10 δευτερόλεπτα.
Μετά την ανασύσταση, το φαρμακευτικό προϊόν είναι λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα.
Για χορήγηση δόσης μετά την ανασύσταση, παρέχονται οι μπλε σύριγγες (1 ml, 5 ml ή 10 ml) (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 1).

Πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος δίνονται στις Οδηγίες χρήσης που παρέχονται με το φαρμακευτικό προϊόν ή σε ένα εκπαιδευτικό βίντεο στο οποίο έχετε πρόσβαση σκανάροντας τον QR κωδικό, ο ποίος βρίσκεται επάνω στην κάρτα ενημέρωσης ασθενούς που επίσης παρέχεται με το φαρμακευτικό προϊόν.

Το εναιώρημα μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστρικής σίτισης. Η τοποθέτηση του σωλήνα εντός του στομάχου πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν από τη χορήγηση του Xarelto. Δεδομένου ότι η απορρόφηση της ριβαροξαμπάνης εξαρτάται από τη θέση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης άπω του στομάχου θα πρέπει να αποφεύγεται, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και κατ' αυτόν τον τρόπο μειωμένη έκθεση στην δραστική ουσία. Μετά τη χορήγηση, ο σωλήνας σίτισης πρέπει να ξεπλένεται με νερό. Αυτό θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από ρινογαστρική ή γαστρική σίτιση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368
Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/050-051

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Σεπτεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον 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

Α. 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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Ιταλία

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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/ΕΚ 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.

Ένα 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 οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο, έχοντας ως στόχο όλους του ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφούν/χρησιμοποιούν το Xarelto.

Το εκπαιδευτικό υλικό έχει σκοπό να αυξήσει την ενημέρωση σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με Xarelto και να δώσει καθοδήγηση σχετικά με την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου
Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Τον Οδηγό Συνταγογράφησης
- Κάρτες ενημέρωσης Ασθενούς [το κείμενο συμπεριλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ]
- Κάρτες ενημέρωσης ασθενούς (Xarelto κοκκία για πόσιμο εναιώρημα) [το κείμενο συμπεριλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ]

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του Οδηγού Συνταγογράφησης, παράλληλα με ένα σχέδιο επικοινωνίας με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού στην περιοχή αρμοδιότητας.

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα μηνύματα – κλειδιά για την ασφάλεια:

- Λεπτομέρειες πληθυσμών δυνητικά σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Συστάσεις για μείωση δόσης σε πληθυσμούς σε κίνδυνο
- Οδηγίες σχετικά με την αλλαγή από ή σε αγωγή με ριβαροξαμπάνη
- Την ανάγκη λήψης των δισκίων των 15 και 20 mg μαζί με τροφή
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Χρήση δοκιμασιών πηκτικότητας και ερμηνεία τους
- Ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευθούν σχετικά:
    - Με σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και πότε να αναζητήσουν τη βοήθεια ενός επαγγελματία υγείας
    - Με τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
    - Με την ανάγκη λήψης των δισκίων των 15 και 20 mg μαζί με τροφή
    - Με την αναγκαιότητα να φέρουν την Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς που συμπεριλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία μαζί τους πάντα
    - Με την ανάγκη πληροφόρησης των Επαγγελματιών Υγείας για τη λήψη του Xarelto σε περίπτωση ανάγκης οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής διαδικασίας.
- Όλοι οι γονείς / φροντιστές παιδιατρικών ασθενών και όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν Xarelto κοκκία για πόσιμο εναιώρημα θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με:
    - Την ανασύσταση και τη δοσολογία του πόσιμου εναιωρήματος

Ο ΚΑΚ οφείλει επίσης να διαθέτει μια Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς μέσα σε κάθε συσκευασία του φαρμάκου, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Για να εξασφαλιστεί η σωστή ανασύσταση και ο χειρισμός του Xarelto κοκκία για πόσιμο εναιώρημα, 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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/025 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/026 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/027 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/028 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/029 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/030 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/031 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/032 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/033 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/035 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/041 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/047 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BUE BOX) ΓΙΑ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (10 κουτιά των 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/034 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΓΙΑ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το περιεχόμενο της πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/034 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)
ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΗΣ ΔΟΣΗΣ (10 x 1 ΔΙΣΚΙΑ) ΓΙΑ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)
ΚΥΨΕΛΗ 10 ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ ΤΑ 2,5

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)
ΚΥΨΕΛΗ 14 ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ ΤΑ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

ήλιος ως σύμβολο
φεγγάρι ως σύμβολο

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΙΑΛΕΣ από HDPE για τα 2,5mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/46 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (HDPE Φιάλη)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (αφορά μόνο στην επισήμανση της φιάλης, όχι στην εξωτερική συσκευσία)

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 2,5 mg (αφορά μόνο στην εξωτερική συσκευασία, όχι στην επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (αφορά μόνο στην εξωτερική συσκευασία, όχι στην επισήμανση της φιάλης)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: (αφορά μόνο στην εξωτερική συσκευασία, όχι στην επισήμανση της φιάλης)
SN: (αφορά μόνο στην εξωτερική συσκευασία, όχι στην επισήμανση της φιάλης)
NN: (αφορά μόνο στην εξωτερική συσκευασία, όχι στην επισήμανση της φιάλης)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΑ 10mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/001 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/002 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/004 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/005 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/006 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/007 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/008 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/009 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PVC/PVDC/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/010 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/042 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/043 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/044 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BUE BOX) ΓΙΑ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (10 κουτιά των 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/022 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΓΙΑ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το περιεχόμενο της πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/022 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 10 ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ ΤΑ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΤΩΝ 14 ΔΙΣΚΙΩΝ ΓΙΑ ΤΑ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ ΑΠΟ HDPE ΓΙΑ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/045 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (φιάλη από HDPE)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (εφαρμόζεται μόνο στην επισήμανση της φιάλης, δεν εφαρμόζεται στο εξωτερικό κουτί)

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 10 mg (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην επισήμανση της φιάλης)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην επισήμανση της φιάλης)
SN: (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην επισήμανση της φιάλης)
NN: (εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί, δεν εφαρμόζεται στην επισήμανση της φιάλης)

ΕΝΔΕΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική χάρτινη συσκευασία για μονή συσκευασία για τα 15 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/011	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/012	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/013	42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/014	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/015	10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/016	100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/038	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/048	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BUE BOX) ΓΙΑ 15 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (10 κουτιά των 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/023 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΓΙΑ 15 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το περιεχόμενο της πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/023 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη μονής δόσης (10 x 1 δισκία) για τα 15mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg δισκία
ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη 14 δισκίων για τα 15mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη 10 δισκίων για τα 15mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινη συσκευασία και ταινία για το γυάλινο μπουκάλι HDPE για τα 15MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/036 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (HDPE γυάλινο μπουκάλι)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (εφαρμόζεται μόνο στο γυάλινο μπουκάλι, δεν εφαρμόζεται στην εξωτερική συσκευασία)

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 15 mg (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλιο μπουκάλι)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)
SN (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)
NN (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική χάρτινη συσκευασία για μονή συσκευασία για τα 20mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/017	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/018	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/019	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/020	10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/021	100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/039	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)
EU/1/08/472/049	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	(PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BUE BOX) ΓΙΑ 20 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (10 κουτιά των 10 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/024 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX) ΓΙΑ 20 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το περιεχόμενο της πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/024 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (10 x 10 x 1) (πολυσυσκευασία) (PP/Aluminium foil blisters)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη μονής δόσης (10 x 1 δισκία) για τα 20mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη 14 δισκίων για τα 20mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη 10 δισκίων για τα 20mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ> ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινη συσκευασία και ταινία για το γυάλινο μπουκάλι HDPE για τα 20MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης στη συσκευασία για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/037 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (HDPE γυάλινο μπουκάλι)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. (εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι, δεν εφαρμόζεται στην εξωτερική συσκευασία)

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 20 mg (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)
SN (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)
NN (εφαρμόζεται μόνο στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία, δεν εφαρμόζεται στο γυάλινο μπουκάλι)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ (42 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΊΑ ΤΩΝ 15 MG ΚΑΙ 7 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 20 MG (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε κόκκινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για την εβδομάδα 1, 2 και 3 περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

Κάθε καφέ-κόκκινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για την εβδομάδα 4 περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε συσκευασία με 49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει:
42 κόκκινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία το κάθε ένα με 15 mg ριβαροξαμπάνης.
7 καφέ-κόκκινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία το κάθε ένα με 20 mg ριβαροξαμπάνης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

Συσκευασία έναρξης θεραπείας
Αυτή η συσκευασία έναρξης θεραπείας είναι μόνο για τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
Ημέρα 1 έως 21: Ένα δισκίο 15 mg δυο φορές την ημέρα (ένα 15 mg δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ) μαζί με φαγητό.
Από την ημέρα 22: Ένα δισκίο 20 mg, άπαξ ημερησίως (να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα) μαζί με φαγητό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/040 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15mg ριβαροξαμπάνης και 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg ριβαροξαμπάνης (συσκευασία έναρξης θεραπείας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 15 mg

Xarelto 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ (42 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 15 MG ΚΑΙ 7 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 20 MG (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε κόκκινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για την εβδομάδα 1, 2 και 3 περιέχει 15 mg ριβαροξαμπάνης.

Κάθε καφέ-κόκκινο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο για την εβδομάδα 4 περιέχει 20 mg ριβαροξαμπάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κάθε συσκευασία με 49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει:
42 κόκκινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με 15 mg ριβαροξαμπάνης.
7 καφέ-κόκκινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με 20 mg ριβαροξαμπάνης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

Συσκευασία έναρξης θεραπείας
Αυτή η συσκευασία έναρξης θεραπείας είναι μόνο για τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ και ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

Ημέρα 1 έως 21: 15 mg, 1 δισκίο δυο φορές την ημέρα (ένα 15 mg δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ) μαζί με φαγητό.
Από την ημέρα 22: 20 mg, 1 δισκίο άπαξ ημερησίως (να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα) μαζί με φαγητό.

Αρχική θεραπεία	Xarelto 15 mg δυο φορές ημερησίως	3 πρώτες εβδομάδες
Συνεχιζόμενη θεραπεία	Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως	Από την εβδομάδα 4

Επισκευτείτε το γιατρό σας για διασφαλίσετε τη συνέχιση της θεραπείας.

Να λαμβάνεται με φαγητό.

Xarelto 15 mg
Έναρξη της θεραπείας
15 mg
Δυο φορές ημερησίως
Ημερομηνία έναρξης
ΕΒΔΟΜΑΔΑ 1, ΕΒΔΟΜΑΔΑ 2, ΕΒΔΟΜΑΔΑ 3
Ημέρα 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

σύμβολο ήλιου
σύμβολο φεγγαριού

Μεταβολή δοσολογίας
Xarelto 20 mg
20 mg
Άπαξ ημερησίως
Λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα
Ημερομηνία μεταβολής δόσης
Εβδομάδα 4
ΗΜΕΡΑ 22 ΗΜΕΡΑ 23 ΗΜΕΡΑ 24 ΗΜΕΡΑ 25 ΗΜΕΡΑ 26 ΗΜΕΡΑ 27 ΗΜΕΡΑ 28

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/040 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 15mg ριβαροξαμπάνης και 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 20mg ριβαροξαμπάνης (συσκευασία έναρξης θεραπείας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Έχει γίνει αποδεκτή η τεκμηρίωση για να μη συμεπριλαμβάνεται το Braille.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ ΣΕ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (42 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 15 MG ΚΑΙ 7 ΕΠΙΚΑΛΛΥΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 20 MG)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 15 mg δισκία
Xarelto 20 mg δισκία
Ριβαροξαμπάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 100 ML (ΚΟΚΚΙΑ) (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUEBOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
ριβαροξαμπάνη
Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 4 kg

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Τα κοκκία περιέχουν 19,69 mg ριβαροξαμπάνης ανά γραμμάριο.
Η γυάλινη φιάλη περιέχει 51,7 mg ριβαροξαμπάνης.
Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνης ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (Ε 211). Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
Η φιάλη περιέχει 2,625 g κοκκία για επανεναιώρηση σε 50 ml νερού.

1 φιάλη με κοκκία
1 σύριγγα νερού των 50 ml
2 μπλε σύριγγες του 1 ml
1 προσαρμογέας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Παρακαλούμε ζητήστε από τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας να συμπληρώσει τις πληροφορίες συνταγής:
Σωματικό βάρος του παιδιού: kg
Δόση για το παιδί: ml
Αυτή η δόση πρέπει να χορηγείται στο παιδί τρεις φορές ημερησίως.

Αναταράξτε μετά την προετοιμασία για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα.
Αναταράξτε πριν από κάθε χρήση για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Από στόματος χρήση μόνο μετά από ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και τις Οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

51,7 mg ριβαροξαμπάνης σε 51,7 ml συνολικού όγκου (μετά την ανασύσταση με 50 ml νερό)

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα είναι σταθερό για 14 ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/050

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 1 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 100 ML (ΚΟΚΚΙΑ) (ΧΩΡΙΣ BLUEBOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
ριβαροξαμπάνη

Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 4 kg.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Τα κοκκία περιέχουν 19,69 mg ριβαροξαμπάνης ανά γραμμάριο.
Η γυάλινη φιάλη περιέχει 51,7 mg ριβαροξαμπάνης.
Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνης ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (Ε 211). Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
2,625 g κοκκία για επανεναιώρηση σε 50 ml νερού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αναταράξτε μετά την προετοιμασία για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα.
Αναταράξτε πριν από κάθε χρήση για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Από στόματος χρήση μόνο μετά από ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και τις Οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημερομηνία λήξης (= Ημερομηνία προετοιμασίας + 14 ημέρες):

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/050

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 250 ML (ΚΟΚΚΙΑ) (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUEBOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
ριβαροξαμπάνη
Για παιδιά που ζυγίζουν 4 kg και περισσότερο.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Τα κοκκία περιέχουν 19,69 mg ριβαροξαμπάνης ανά γραμμάριο.
Η γυάλινη φιάλη περιέχει 103,4 mg ριβαροξαμπάνης.
Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνης ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (Ε 211). Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
Η φιάλη περιέχει 5,25 g κοκκία για επανεναιώρηση σε 100 ml νερού.

1 φιάλη με κοκκία
1 σύριγγα νερού των 100 ml
2 μπλε σύριγγες των 5 ml
2 μπλε σύριγγες των 10 ml
1 προσαρμογέας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Παρακαλούμε ζητήστε από τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας να συμπληρώσει τις πληροφορίες της συνταγής:
Σωματικό βάρος του παιδιού: kg
Δόση για το παιδί: ml
Αυτή η δόση πρέπει να χορηγείται στο παιδί (σημειώστε το πλαίσιο):
□ Μία φορά ημερησίως
□ Δύο φορές ημερησίως
□ Τρεις φορές ημερησίως

Αναταράξτε μετά την προετοιμασία για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα.
Αναταράξτε πριν από κάθε χρήση για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Από στόματος χρήση μόνο μετά από ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και τις Οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

103,4 mg ριβαροξαμπάνης σε 103,4 ml συνολικού όγκου (μετά την ανασύσταση με 100 ml νερό)

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα είναι σταθερό για 14 ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/051

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xarelto 1 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 250 ML (ΚΟΚΚΙΑ) (ΧΩΡΙΣ BLUEBOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
ριβαροξαμπάνη

Για παιδιά που ζυγίζουν 4 kg και περισσότερο.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Τα κοκκία περιέχουν 19,69 mg ριβαροξαμπάνης ανά γραμμάριο.
Η γυάλινη φιάλη περιέχει 103,4 mg ριβαροξαμπάνης.
Μετά την ανασύσταση το πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνης ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (Ε 211). Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
5,25 g κοκκία για επανεναιώρηση σε 100 ml νερού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αναταράξτε μετά την προετοιμασία για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα.
Αναταράξτε πριν από κάθε χρήση για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Από στόματος χρήση μόνο μετά από ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και τις Οδηγίες χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημερομηνία λήξης (= Ημερομηνία προετοιμασίας + 14 ημέρες):

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/472/051

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ

ΚΑΡΤΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

[Xarelto 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / πακέτο έναρξης θερεπείας]

Κάρτα ενημέρωσης ασθενούς
Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (επιλέξτε το τετραγωνίδιο για να επιλέξετε τη συνταγογραφημένη δόση)
Xarelto 10 mg (επιλέξτε το τετραγωνίδιο για να επιλέξετε τη συνταγογραφημένη δόση)
Xarelto 15 mg (επιλέξτε το τετραγωνίδιο για να επιλέξετε τη συνταγογραφημένη δόση)
Xarelto 20 mg (επιλέξτε το τετραγωνίδιο για να επιλέξετε τη συνταγογραφημένη δόση)

♦ **Κρατήστε αυτή την κάρτα μαζί σας κάθε στιγμή**
♦ **Παρουσιάστε αυτή την κάρτα σε κάθε ιατρό ή οδοντίατρο πριν από κάθε θεραπεία**

Είμαι υπό αντιπηκτική θεραπεία με Xarelto® (ριβαροξαμπάνη)
Όνομα:
Διεύθυνση:
Ημερομηνία γέννησης:
Βάρος:
Άλλα φάρμακα / καταστάσεις:

Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης, παρακαλείστε να ενημερώσετε:
Όνομα ιατρού:
Τηλέφωνο ιατρού:
Σφραγίδα ιατρού:

Παρακαλείστε να ενημερώσετε επίσης:
Όνομα:
Τηλέφωνο:
Σχέση:

Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας:
♦ Οι τιμές INR δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επειδή δεν αποτελούν αξιόπιστο μέτρο της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto.

Τι θα πρέπει να γνωρίζω για το Xarelto®.
♦ Το Xarelto αραιώνει το αίμα, γεγονός το οποίο σας προφυλάσσει από το να αποκτήσετε επικίνδυνους θρόμβους στο αίμα.
♦ Το Xarelto θα πρέπει να λαμβάνεται ακριβώς όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο ιατρός σας. Για να διασφαλίσετε την προστασία από θρόμβους, **μην παραλείψετε καμία δόση.**
♦ Δε θα πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Xarelto πριν ενημερώσετε τον ιατρό σας καθώς ο κίνδυνος των θρόμβων μπορεί να αυξηθεί.
♦ Μιλήστε στον ιατρό σας σχετικά με άλλα φάρμακα που λαμβάνετε αυτή την περίοδο, που έχετε λάβει πρόσφατα ή που πρόκειται να λάβετε, πριν ξεκινήσετε το Xarelto.
♦ Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνετε το Xarelto πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

Πότε θα πρέπει να συμβουλευτώ τον ιατρό μου;
Όταν λαμβάνετε σκευάσματα που αραιώνουν το αίμα όπως είναι το Xarelto είναι σημαντικό να γνωρίζετε τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Η αιμορραγία είναι η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια. Μην ξεκινήσετε τη λήψη του Xarelto εάν γνωρίζετε ότι βρίσκεστε σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς να το έχετε αρχικά συζητήσει με τον ιατρό σας. Ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως εάν έχετε κάποιο από τα σημεία ή συμπτώματα όπως είναι τα παρακάτω:

♦ πόνο
♦ οίδημα ή δυσφορία
♦ πονοκέφαλο, ζάλη ή αδυναμία
♦ ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, ουλορραγίες, αιμορραγία από κοψίματα που αργεί να σταματήσει
♦ έμμηνο ρύση ή κολπική αιμορραγία που είναι βαρύτερη από το κανονικό
♦ αίμα στα ούρα που μπορεί να είναι ρόζ ή καφέ, κόπρανα κόκκινα ή μαύρα
♦ αποβολή αίματος με το βήχα, ή έμετος με αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους καφέ

Πώς λαμβάνεται το Xarelto

♦ Για να διασφαλίσετε τη μέγιστη προστασία, το Xarelto
- 2,5 mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό
- 10 mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό
- 15 mg πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό
- 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό

ΚΑΡΤΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

[Xarelto 1 mg / ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα]

Κάρτα ενημέρωσης ασθενούς
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

Πληροφορίες για φροντιστές/ ασθενείς:
♦ Κρατήστε αυτή την κάρτα μαζί σας κάθε στιγμή
♦ Παρουσιάστε αυτή την κάρτα σε κάθε ιατρό ή οδοντίατρο πριν από κάθε θεραπεία του ασθενούς

[κωδικός QR], [ιστοσελίδα]

Παρακολουθήστε το εκπαιδευτικό βίντεο που δείχνει πώς να προετοιμάσετε και να διαχειριστείτε το πόσιμο εναιώρημα.

Ασθενής που είναι υπό αντιπηκτική θεραπεία με Xarelto® (ριβαροξαμπάνη)
Όνομα:
Διεύθυνση:
Ημερομηνία γέννησης:
Βάρος:
Άλλα φάρμακα / καταστάσεις:

Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης, παρακαλείστε να ενημερώσετε:
Όνομα ιατρού:
Τηλέφωνο ιατρού:
Σφραγίδα ιατρού:

Παρακαλείστε να ενημερώσετε επίσης:
Όνομα:
Τηλέφωνο:
Σχέση:

Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας:
♦ Οι τιμές INR δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επειδή δεν αποτελούν αξιόπιστο μέτρο της αντιπηκτικής δράσης του Xarelto.

Τι θα πρέπει να γνωρίζω για το Xarelto®.
♦ Το Xarelto αραιώνει το αίμα, γεγονός το οποίο προφυλάσσει από επικίνδυνους θρόμβους στο αίμα.
♦ Το Xarelto θα πρέπει να λαμβάνεται ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό. Για να διασφαλίσετε την προστασία από θρόμβους, **μην παραλείψετε κάποια δόση.**
♦ Δε θα πρέπει να σταματήσετε τη χορήγηση/λήψη του Xarelto πριν ενημερώσετε τον ιατρό σας καθώς ο κίνδυνος των θρόμβων μπορεί να αυξηθεί.
♦ Μιλήστε στον ιατρό σας σχετικά με άλλα φάρμακα που λαμβάνει το παιδί/λαμβάνετε αυτή την περίοδο, που έχετε λάβει πρόσφατα ή που πρόκειται να λάβετε, πριν ξεκινήσετε το Xarelto.
♦ Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας ότι το παιδί/εσείς λαμβάνετε το Xarelto πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

Πότε θα πρέπει να συμβουλευτώ τον ιατρό μου;

Όταν λαμβάνετε σκευάσματα που αραιώνουν το αίμα όπως είναι το Xarelto είναι σημαντικό να γνωρίζετε τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Η αιμορραγία είναι η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια. Μην ξεκινήσετε τη χορήγηση Xarelto στο παιδί /τη λήψη του Xarelto εάν γνωρίζετε ότι το παιδί/εσείς ότι βρίσκεστε σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς να το έχετε αρχικά συζητήσει με τον ιατρό σας. Ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως εάν το παιδί/εσείς έχετε κάποιο από τα σημεία ή συμπτώματα όπως είναι τα παρακάτω:

♦ πόνο
♦ οίδημα ή δυσφορία
♦ πονοκέφαλο, ζάλη ή αδυναμία
♦ ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, ουλορραγίες, αιμορραγία από κοψίματα που αργεί να σταματήσει
♦ έμμηνο ρύση ή κολπική αιμορραγία που είναι βαρύτερη από το κανονικό
♦ αίμα στα ούρα που μπορεί να είναι ρόζ ή καφέ, κόπρανα κόκκινα ή μαύρα
♦ αποβολή αίματος με το βήχα, ή έμετος με αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους καφέ

Πως να χορηγήσω το Xarelto σε ένα παιδί; / Πώς μπορώ να πάρω το Xarelto;

♦ Για να διασφαλίσετε τη μέγιστη προστασία, το Xarelto 1 mg/ml πρέπει να χορηγείται/λαμβάνεται με τη σίτιση (μητρικό γάλα ή διατροφή με γάλα) ή με φαγητό

Μπορεί να χορηγηθεί μέσω του ρινογαστρικού ή του γαστρικού σωλήνα σίτισης.

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
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 ή τον φαρμακοποιό 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 ασθένειάς 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 Xarelto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto
3. Πώς να πάρετε το Xarelto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xarelto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xarelto και ποια είναι η χρήση του

Σας χορηγήθηκε το Xarelto διότι
- έχετε διαγνωσθεί με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (μια ομάδα από καταστάσεις που περιλαμβάνουν καρδιακή προσβολή και ασταθή στηθάγχη, ένα σοβαρό τύπο θωρακικού πόνου) και έχει φανεί ότι έχετε μια αύξηση σε ειδικές καρδιολογικές αιματολογικές εξετάσεις
  Το Xarelto μειώνει στους ενήλικες τον κίνδυνο μιας άλλης καρδιακής προσβολής ή τον κίνδυνο θανάτου από μια πάθηση που σχετίζεται με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία σας.
  Το Xarelto δεν θα σας χορηγηθεί μόνο του. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει επίσης να πάρετε είτε:
  - ακετυλοσαλικυλικό οξύ είτε
  - ακετυλοσαλικυλικό οξύ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.

  ή

- έχετε διαγνωσθεί με υψηλό κίνδυνο να εμφανίσετε θρόμβο αίματος λόγω στεφανιαίας νόσου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου η οποία προκαλεί συμπτώματα.
  Το Xarelto μειώνει τον κίνδυνο στους ενήλικες να εμφανίσουν θρόμβους αίματος (αθηροθρομβωτικά επεισόδια).
  Το Xarelto δεν θα σας χορηγηθεί από μόνο του. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει επίσης να πάρετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
  Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν λάβετε Xarelto μετά από μια επέμβαση για τη διάνοιξη μιας στενωμένης ή κλειστής αρτηρίας του ποδιού σας για την αποκατάσταση της ροής του αίματος, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει κλοπιδογρέλη για να την παίρνετε επιπλέον του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για μικρό χρονικό διάστημα.

Το Xarelto περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Λειτουργεί αποκλείοντας έναν παράγοντα πήξεως (παράγοντας Xa) μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να δημιουργεί θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto

Μην πάρετε το Xarelto
- εάν είστε αλλεργικοί στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο απο τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπερβολική αιμορραγία
- εάν έχετε νόσο ή κατάσταση σε κάποιο όργανο του σώματός σας που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς)
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από το διάστημα κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός.
- εάν έχετε ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και είχατε προηγουμένως παρουσιάσει αιμορραγία ή ένα θρόμβο αίματος στον εγκέφαλό σας (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- εάν έχετε στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο και στο παρελθόν είχατε αιμορραγία στον εγκέφαλό σας (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή αν στο παρελθόν είχατε απόφραξη των μικρών αρτηριών που παρέχουν αίμα στους εν τω βάθει ιστούς του εγκεφάλου (κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή εάν είχατε θρόμβο αίματος στον εγκέφαλό σας (ισχαιμικό, μη κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) τον προηγούμενο μήνα
- εάν έχετε ηπατική νόσο η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Xarelto και ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xarelto.
Το Xarelto δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ορισμένα άλλα φάρμακα που μειώνουν την πήξη του αίματος, όπως η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη, εκτός από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και την κλοπιδογρέλη / τικλοπιδίνη.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xarelto
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας καθώς θα μπορούσε να είναι μια περίπτωση σε καταστάσεις όπως:
- σοβαρή νόσος των νεφρών, διότι η λειτουργία των νεφρών σας μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα μέσα στο σώμα σας
- εάν λαμβάνετε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για την πρόληψη θρόμβωσης (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός (βλ. παράγραφο “Άλλα φάρμακα και το Xarelto”)
- αιμορραγικές διαταραχές
- πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
- νόσοι στομάχου ή εντέρων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (νόσος όπου τα οξέα του στομάχου κατευθύνονται προς τον οισοφάγο) ή όγκους που βρίσκονται στο στομάχι ή στο έντερο ή στη γεννητική οδό ή στο ουροποιητικό σύστημα
- πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
- πνευμονική νόσο όπου οι βρόγχοι διευρύνονται και γεμίζουν με πύον (βρογχεκτασία), ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα
- εάν είστε άνω των 75 ετών
- εάν ζυγίζετε λιγότερο από 60 kg

- εάν έχετε στεφανιαία νόσο με σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια
- εάν έχετε προσθετική καρδιακή βαλβίδα
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω αφορά εσάς ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση:
- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Xarelto πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας.
- Εάν η επέμβασή σας περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στην σπονδυλική στήλη (π.χ. σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή παρέμβαση για μείωση του πόνου):
    - Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε το Xaretlo πριν και μετά την ένεση ή την αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας
    - Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα στην κοιλιά ή την κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη η επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι
Τα δισκία Xarelto 2,5 mg **δεν συνιστώνται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.** Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση τους σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xarelto
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα,ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.
- **Εάν παίρνετε**
    - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη), εκτός εάν αυτά εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
    - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική κορτιζόλη)
    - ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ.κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
    - ορισμένα αντι-ιικά φάρμακα για HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
    - άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξεως του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη, πρασουγρέλη και τικαγρελόρη (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»))
    - αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
    - δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία του παθολογικού καρδιακού ρυθμού
    - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI))

  Εάν κάποιο από τα παραπάνω αφορά εσάς ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η δράση του Xarelto μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.
  Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε έλκη στο στομάχι ή στο έντερο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει προληπτική θεραπεία κατά του έλκους.

- **Εάν παίρνετε:**
    - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)

- **Βαλσαμόχορτο** (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

  Εάν κάποιο από τα παραπάνω αφορά εσάς ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η αποτελεσματικότητα του Xarelto μπορεί να είναι μειωμένη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με Xarelto και εάν πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός
Μην πάρετε το Xarelto εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Xarelto. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να αντιμετωπιστείτε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε αυτοκίνητο ή ποδήλατο, να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο
Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανα δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xarelto

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Πάρτε το Xarelto περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (για παράδειγμα, ένα δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ). Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους λήψης του Xarelto. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν το πάρετε.
Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μέσω γαστρικού σωλήνα.

Το Xarelto δεν θα σας χορηγηθεί από μόνο του.
Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει επίσης να πάρετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Εάν χρησιμοποιείτε το Xarelto μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει επίσης να πάρετε κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
Εάν λάβετε Xarelto μετά από μια επέμβαση για τη διάνοιξη μιας στενωμένης ή κλειστής αρτηρίας του ποδιού σας για την αποκατάσταση της ροής του αίματος, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει κλοπιδογρέλη για να την παίρνετε επιπλέον του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για μικρό χρονικό διάστημα.

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο να πάρετε από αυτά (συνήθως μεταξύ 75 και 100 mg ακετυλοσαλυκιλικού οξέος ημερησίως ή μια ημερήσια δόση 75 έως 100 mg ακετυλοσαλυκιλικού οξέος συν είτε μια ημερήσια δόση 75 mg κλοπιδογρέλης είτε μια τυπική ημερήσια δόση τικλοπιδίνης).

Πότε να ξεκινήσετε το Xarelto
Η θεραπεία με Xarelto μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου,το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά το χρόνο που θα πρέπει κανονικά να σταματήσει η παρεντερική (μέσω ένεσης) αντιπηκτική αγωγή.
Ο γιατρός σας θα σας πει πότε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Xarelto εάν έχετε διαγνωσθεί με στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο.
Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρόνο θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xarelto από την κανονική
Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως εάν πήρατε πάρα πολλά δισκία Xarelto. Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Xarelto αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xarelto
Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που παραλείψατε. Εάν παραλείψατε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto
Παίρνετε το Xarelto σε τακτική βάση και για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζει να σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να πάθετε μια άλλη καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή να απεβιώσετε από μια πάθηση που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

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 το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως άλλα παρόμοια φάρμακα, που μειώνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, το Xarelto μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι φανερή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σημάδια αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Μια σοβαρή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!)
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλος, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, θωρακικός πόνος ή στηθάγχη.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **σημάδια σοβαρών αντιδράσεων του δέρματος**

- επεκτεινόμενο έντονο δερματικό εξάνθημα, φυσαλίδες ή βλάβες στους βλεννογόνους, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- μια αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, αιματολογικές διαταραχές και συστηματική ασθένεια (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτών της ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- **σημάδια σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**

- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, εξανθήματα και δυσκολίες στην αναπνοή, ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος.

Οι συχνότητες των αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνιες (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) και όχι συχνές (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους).

Συνοπτική λίστα με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:
Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο, αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα και βαριάς έμμηνου ρύσης), αιμορραγία από τη μύτη, αιμορραγία από τα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από τους σκληρούς χιτώνες ("ασπράδι") των ματιών)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- αποβολή αίματος με το βήχα
- αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- σταγονοειδής έκκριση αίματος ή υγρού απο το χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο στα άκρα
- πόνος στα άκρα
- δυσλειτουργία των νεφρών (μπορεί να φανεί στις εξετάσεις που θα γίνουν από το γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, διαταραχές της πέψης, τάση για έμετο ή ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την όρθια στάση)
- μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση σε ορισμένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλέπε παραπάνω, σημάδια αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (μπορεί να διαπιστωθεί στις εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση στη χολερυθρίνη, σε ορισμένα παγκρεατικά ή ηπατικά ένζυμα ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ταχυκαρδία
- ξηροστομία

- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- αιμορραγία μέσα σε μυ
χολόσταση (μειωμένη ροή της χολής), ηπατίτιδα συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή στο ήπαρ συμπερ. βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- εντοπισμένο πρήξιμο
- συλλογή αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική περιοχή, που αποτελεί επιπλοκή καρδιακού καθετηριασμού στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα σε μια αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- συσσώρευση ηωσινόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στον πνεύμονα (ηωσινοφιλική πνευμονία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στα νεφρά μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια που σχετίζεται με αντιπηκτικά)
- αυξημένη πίεση ανάμεσα στους μύες των ποδιών ή των βραχιόνων μετά από αιμορραγία, μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, πρήξιμο, αλλοιωμένη αίσθηση, μούδιασμα ή παράλυση (σύνδρομο διαμερίσματος μετά από αιμορραγία)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώσετε 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 αναγράφεται 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 Xarelto

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 κυψέλη ή φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

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 Xarelto

- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ριβαροξαμπάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (2910), νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό. Βλ.παράγραφο 2 'Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο'.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου: Μακρογόλη (3350), υπρομελλόζη (2910), διοξείδιο του τιτανίου (Ε171), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (Ε172)

Εμφάνιση του Xarelto και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Xarelto 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, ανοικτού κίτρινου χρώματος, αμφίκυρτα και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "2,5" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

Διατίθενται σε

-κυψέλες σε συσκευασίες των 14, 20, 28,30, 56, 60, 98, 168 ή 196 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή

-κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, ή

-σε πολυσυσκευασίες που αποτελλούνται από 10 χάρτινα κουτιά που περιέχει το καθένα από 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή

-φιάλες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Ο παρασκευαστής μπορεί να αναγνωριστεί με τον αριθμό παρτίδας που είναι τυπωμένος στο πλευρικό σημείο του κουτιού και σε κάθε κυψέλη ή φιάλη:

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BX, ο παρασκευαστής είναι
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι IT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Ιταλία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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

Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
δισκία
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 ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' 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 ασθένειάς 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 Xarelto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto
3. Πώς να πάρετε το Xarelto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xarelto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xarelto και ποια είναι η χρήση του

Το Xarelto περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη και χρησιμοποιείται σε ενήλικες για
- την πρόληψη των θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε αυτό το φάρμακο για σας, διότι μετά από μια χειρουργική επέμβαση διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε θρόμβους αίματος.
- τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή) και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών σας ή/και των πνευμόνων σας.

Το Xarelto ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Λειτουργεί αποκλείοντας έναν παράγοντα πήξεως (παράγοντας Xa) μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να δημιουργεί θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto

Μην πάρετε το Xarelto
- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση υπερβολικής αιμορραγίας
- εάν έχετε νόσο ή κατάσταση σε κάποιο όργανο του σώματός σας που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς)

- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από το διάστημα κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός
- σε περίπτωση ηπατικής νόσου η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Xarelto και ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xarelto.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xarelto

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς θα μπορούσε να συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως:
  - μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσος, διότι η λειτουργία των νεφρών σας μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα μέσα στο σώμα σας
  - εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη) κατά τη διάρκεια αλλαγής αντιπηκτικής αγωγήςή κατά τη διάρκεια λήψης ηπαρίνης μέσω φλεβικής ή αρτηριακής γραμμής για να διατηρηθεί ανοιχτή (βλ. παράγραφο 'Άλλα φάρμακα και το Xarelto')
  - αιμορραγικές διαταραχές
  - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
  - νόσοι του στομάχου ή των εντέρων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (νόσος όπου τα οξέα του στομάχου κατευθύνονται προς τον οισοφάγο) ή όγκους που βρίσκονται στο στομάχι ή στο έντερο ή στη γεννητική οδό ή στο ουροποιητικό σύστημα
  - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
  - πάθηση των πνευμόνων όπου οι βρόγχοι διογκώνονται και γεμίζουν με πύον (βρογχεκτασία), ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα
- εάν έχετε προσθετική καρδιακή βαλβίδα
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.
- εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή σχεδιάζεται κάποια άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ώστε να αφαιρεθεί θρόμβος από τους πνεύμονες.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση

- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Xarelto πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας.

  Εάν η χειρουργική επέμβαση στην οποία υποβληθήκατε περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στησπονδυλική στήλη (π.χ. επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία ή μείωση πόνου):
  - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Xarelto πριν και μετά την ένεση ή αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας
  - ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την κύστη σας μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση.

Παιδιά και έφηβοι
Τα δισκία Xarelto 10 mg **δεν συνιστώνται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.** Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση τους σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xarelto
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

- **Εάν παίρνετε**
  - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη), εκτός εάν αυτά εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
  - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική κορτιζόλη)
  - ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
  - ορισμένα αντι-ιικά φάρμακα για HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
  - άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξεως του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη)
  - αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
  - δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία του παθολογικού καρδιακού ρυθμού
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI))

  Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η δράση του Xarelto μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.
  Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε έλκη στο στομάχι ή στο έντερο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει προληπτική θεραπεία κατά του έλκους.

- Εάν παίρνετε:
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
  - Υπερικό (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
  - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

  Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η αποτελεσματικότητα του Xarelto μπορεί να είναι μειωμένη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με Xarelto και εάν πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός
Μην πάρετε το Xarelto εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε . Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Xarelto. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να αντιμετωπιστείτε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε αυτοκίνητο ή ποδήλατο, να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν

επηρεάζεστε από τέτοια συμπτώματα.

Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο
Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.
Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανα δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xarelto

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Για την πρόληψη των θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος
  Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 10 mg μία φορά την ημέρα.

- Για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος
  Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες αντιθρομβωτικής θεραπείας, η συνιστώμενη δόση είναι είτε ένα δισκίο των 10 mg μία φορά την ημέρα είτε ένα δισκίο των 20 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει για σας το Xarelto 10 mg μία φορά την ημέρα.

Καταπιείτε το δισκίο κατά προτίμηση μαζί με νερό.
Μπορείτε να πάρετε το Xarelto με ή χωρίς τροφή.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους λήψης του Xarelto. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν το πάρετε.
Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μέσω γαστρικού σωλήνα.

Πότε να πάρετε το Xarelto
Παίρνετε το δισκίο κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.
Προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα για να το θυμάστε ευκολότερα.
Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρόνο θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για την πρόληψη των θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος:
Πάρτε το πρώτο δισκίο 6 – 10 ώρες μετά από τη χειρουργική σας επέμβαση.
Εάν υποβληθήκατε σε σοβαρή επέμβαση στο ισχίο θα πάρετε τα δισκία συνήθως για 5 εβδομάδες.
Εάν υποβληθήκατε σε σοβαρή επέμβαση στο γόνατο θα πάρετε τα δισκία συνήθως για 2 εβδομάδες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xarelto από την κανονική
Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως εάν πήρατε πάρα πολλά δισκία Xarelto. Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Xarelto αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xarelto
Εάν ξεχάσατε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Πάρτε το επόμενο δισκίο την επόμενη ημέρα και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε ένα δισκίο μία φορά την ημέρα όπως συνήθως.
Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto
Μην σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας, διότι το Xarelto εμποδίζει την ανάπτυξη μιας σοβαρής κατάστασης.

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 το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως άλλα παρόμοια φάρμακα, που μειώνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, το Xarelto μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια πτώση της πίεσης του αίματος (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η αιμορραγία μπορεί να μην είναι φανερή.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σημάδια αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Μια σοβαρή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!)
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, θωρακικό πόνο ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **σημάδια σοβαρών αντιδράσεων του δέρματος**
  - επεκτεινόμενο έντονο δερματικό εξάνθημα, φυσαλίδες ή βλάβες στους βλεννογόνους, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
  - μια αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, αιματολογικές διαταραχές και συστηματική ασθένεια (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- **σημάδια σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**
  - οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, εξανθήματα και δυσκολίες στην αναπνοή, ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος.

Οι συχνότητες αυτών των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνιες (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) και όχι συχνές (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους).

Γενικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα σας χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια

- αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριάς έμμηνου ρύσης), αιμορραγία από τη μύτη, αιμορραγία από τα ούλα
- οφθαλμική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από τους σκληρούς χιτώνες ("ασπράδι") των ματιών)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- αποβολή αίματος με το βήχα
- αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- σταγονοειδής έκκριση αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο των άκρων
- πόνος στα άκρα
- διαταραγμένη λειτουργία των νεφρών (μπορεί να φανεί στις εξετάσεις που θα γίνουν από το γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, διαταραχές της πέψης, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία όταν βρίσκεστε σε όρθια στάση)
- μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (βλέπε παραπάνω σημάδια αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση προκαλώντας πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (μπορεί να διαπιστωθεί στις εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον γιατρό σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση στη χολερυθρίνη, σε ορισμένα παγκρεατικά ή ηπατικά ένζυμα ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ταχυκαρδία
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- αιμορραγία σε μυ
- χολόσταση (μειωμένη ροή της χολής), ηπατίτιδα συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή στο ήπαρ συμπερ. βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- εντοπισμένο πρήξιμο
- συλλογή αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική περιοχή, που αποτελεί επιπλοκή καρδιακού καθετηριασμού στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα σε μια αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- συσσώρευση ηωσινόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στον πνεύμονα (ηωσινοφιλική πνευμονία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στα νεφρά μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια που σχετίζεται με αντιπηκτικά)
- αυξημένη πίεση ανάμεσα στους μύες των ποδιών ή των βραχιόνων μετά από αιμορραγία, μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, πρήξιμο, αλλοιωμένη αίσθηση, 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 αναγράφεται 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 Xarelto

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 κυψέλη ή φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

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 Xarelto

- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ριβαροξαμπάνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (2910), νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό. Βλ. παράγραφο 'Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο'.
  Επικάλυψη δισκίου: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), υπρομελλόζη (2910), διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171), οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (Ε 172).

Εμφάνιση του Xarelto και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα Xarelto 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, ανοικτού κόκκινου χρώματος και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "10" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη. Διατίθενται σε
- κυψέλες σε συσκευασίες των 5, 10, 14, 28, 30 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή
- κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή
- πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 10 κουτιά τα οποία περιέχουν το καθένα από 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή

- σε φιάλες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Ο παρασκευαστής μπορεί να αναγνωριστεί με τον αριθμό παρτίδας που είναι τυπωμένος στο πλευρικό σημείο του κουτιού και σε κάθε κυψέλη ή φιάλη:

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BX, ο παρασκευαστής είναι
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι IT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Ιταλία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
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 ή τον φαρμακοποιό 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 ασθένειάς 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 Xarelto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto
3. Πώς να πάρετε το Xarelto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xarelto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xarelto και ποια είναι η χρήση του

Το Xarelto περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη.
Το Xarelto χρησιμοποιείται σε ενηλίκους για:
- την πρόληψη των θρόμβων αίματος σε εγκεφαλικά (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα σας εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.
- τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή) και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών σας ή/και των πνευμόνων σας.

Το Xarelto χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και με σωματικό βάρος από 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 Xarelto ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Λειτουργεί αποκλείοντας έναν παράγοντα πήξεως (παράγοντας Xa) μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να δημιουργεί θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto

Μην πάρετε το Xarelto
- εάν είστε αλλεργικοί στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά

αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπερβολική αιμορραγία
- εάν έχετε νόσο ή κατάσταση σε κάποιο όργανο του σώματός σας που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς)
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από το διάστημα κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός.
- εάν έχετε ηπατική νόσο η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας,
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Xarelto και ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xarelto.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xarelto
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας καθώς θα μπορούσε να είναι μια περίπτωση σε καταστάσεις όπως:
  - σοβαρή νόσος των νεφρών για ενήλικες, και μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσος για παιδιά και εφήβους, διότι η λειτουργία των νεφρών σας μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα μέσα στο σώμα σας
  - εάν λαμβάνετε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για την πρόληψη θρόμβωσης (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και το Xarelto»)
  - αιμορραγικές διαταραχές
  - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
  - νόσοι του στομάχου ή των εντέρων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (νόσος όπου τα οξέα του στομάχου κατευθύνονται προς τον οισοφάγο) ή όγκους που βρίσκονται στο στομάχι ή στο έντερο ή στη γεννητική οδό ή στο ουροποιητικό σύστημα
  - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
  - πνευμονική νόσο όπου οι βρόγχοι διευρύνονται και γεμίζουν με πύον (βρογχεκτασία), ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα
- εάν έχετε μια προσθετική βαλβίδα στην καρδιά
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.
- εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή σχεδιάζεται κάποια άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ώστε να αφαιρεθεί θρόμβος από τους πνεύμονες.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση
- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Xarelto πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας.

- Εάν η επέμβασή σας περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στην σπονδυλική στήλη (π.χ. σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή παρέμβαση για μείωση του πόνου):
•Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε το Xarelto πριν και μετά την ένεση ή την αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας
•Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα στην κοιλιά ή την κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι απαιτείται επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι
Τα δισκία Xarelto **δεν συνιστώνται για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 30 kg.**
Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Xarelto σε παιδιά και εφήβους για τις ενδείξεις που αφορούν τους ενήλικες.

Άλλα φάρμακα και Xarelto
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα,ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

- **Εάν παίρνετε**
  - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη), εκτός εάν αυτά εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
  - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική κορτιζόλη)
  - ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
  - ορισμένα αντι-ιικά φάρμακα για HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
  - άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξεως του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη)
  - αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
  - δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία του παθολογικού καρδιακού ρυθμού
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI))

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η δράση του Xarelto μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.
Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε έλκη στο στομάχι ή στο
έντερο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει προληπτική θεραπεία κατά του έλκους.

- **Εάν παίρνετε**
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
  - Βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
  - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η αποτελεσματικότητα του Xarelto μπορεί να είναι μειωμένη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με Xarelto και εάν πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός
Μην πάρετε το Xarelto εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε . Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Xarelto. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να αντιμετωπιστείτε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε αυτοκίνητο ή ποδήλατο, να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο
Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.
Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανα δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xarelto

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να πάρετε το Xarelto μαζί με ένα γεύμα.
Καταπιείτε το(α) δισκίο(α) κατά προτίμηση μαζί με νερό.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους λήψης του Xarelto. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν το πάρετε. Αυτό το μείγμα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.
Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μέσω γαστρικού σωλήνα.

Πόσο να πάρετε
- **Ενήλικες**
  - Για την πρόληψη των θρόμβων αίματος σε εγκεφαλικά (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα σας
    Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα.
    Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, η δόση μπορεί να μειωθεί σε ένα δισκίο Xarelto 15 mg μία φορά την ημέρα.

    Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε θεραπεία για αποφραγμένα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά σας (η οποία ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση - PCI με τοποθέτηση stent), υπάρχει περιορισμένη τεκμηρίωση για μείωση της δόσης σε ένα δισκίο Xarelto 15 mg μία φορά την ημέρα (ή σε ένα δισκίο Xarelto 10 mg μία φορά την ημέρα σε περίπτωση που οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά) σε συνδυασμό με ένα αντιαιμοπεταλιακό φαρμακευτικό προϊόν όπως η κλοπιδογρέλη.
  - Για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Για τη θεραπεία μετά τις 3 εβδομάδες, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα.

Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες αντιθρομβωτικής θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει τη θεραπεία είτε με ένα δισκίο των 10 mg μία φορά την ημέρα

είτε με ένα δισκίο των 20 mg μία φορά την ημέρα.
Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα και παίρνετε ένα δισκίο Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα, ο ιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη μείωση της δόσης για τη θεραπεία μετά από 3 εβδομάδες σε ένα δισκίο Xarelto 15 mg άπαξ ημερησίως εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο απόκτησης νέου θρόμβου.

- **Παιδιά και έφηβοι**

Η δόση του Xarelto εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας 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 δισκίο **Xarelto 15 mg** άπαξ ημερησίως.
- Η συνιστώμενη δόση για παιδιά και εφήβους με **σωματικό βάρος 50 kg** ή περισσότερο είναι ένα δισκίο **Xarelto 20 mg** άπαξ ημερησίως.

Παίρνετε κάθε δόση Xarelto με κάποιο υγρό (π.χ. νερό ή χυμό) κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Παίρνετε τα δισκία κάθε μέρα περίπου την ίδια ώρα. Εξετάστε το ενδεχόμενο να ρυθμίσετε ένα ξυπνητήρι για να σας το υπενθυμίζει.
Για γονείς ή φροντιστές: παρακαλούμε παρατηρήστε το παιδί για να βεβαιωθείτε ότι έχει ληφθεί η πλήρης δόση.

Καθώς η δόση του Xarelto βασίζεται στο σωματικό βάρος, είναι σημαντικό να τηρείτε τις προγραμματισμένες επισκέψεις στον γιατρό σας, διότι η δόση ενδέχεται να χρειάζεται να προσαρμοστεί ανάλογα με τις μεταβολές του βάρους.
Ποτέ μην προσαρμόζετε τη δόση του Xarelto μόνοι σας. Ο γιατρός θα προσαρμόσει τη δόση εάν είναι απαραίτητο.

Μη διαχωρίζετε το δισκίο σε μια προσπάθεια παροχής κλάσματος μιας δόσης δισκίου. Εάν απαιτείται χαμηλότερη δόση, παρακαλούμε χρησιμοποιήστε την εναλλακτική παρουσίαση κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα Xarelto.
Για παιδιά και εφήβους που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Xarelto.
Εάν το πόσιμο εναιώρημα δεν είναι διαθέσιμο, το δισκίο Xarelto μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν τη λήψη. Φάτε ποσότητα τροφής αφού λάβετε αυτό το μείγμα. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μέσω γαστρικού σωλήνα.

Εάν φτύσετε τη δόση ή κάνετε εμετό

- λιγότερο από 30 λεπτά αφότου έχετε πάρει το Xarelto, πάρτε μια νέα δόση.
- περισσότερο από 30 λεπτά αφότου έχετε πάρει το Xarelto, **μην** πάρετε μια νέα δόση. Στην περίπτωση αυτή, πάρτε την επόμενη δόση Xarelto τη συνηθισμένη ώρα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό εάν φτύνετε τη δόση ή κάνετε εμετό επανειλημμένα αφού πάρετε το Xarelto.

Πότε να πάρετε το Xarelto
Παίρνετε το δισκίο(α) κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.
Προσπαθήστε να παίρνετε το(α) δισκίο(α) την ίδια ώρα κάθε μέρα για να το θυμάστε ευκολότερα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για να αποφύγετε τη δημιουργία θρόμβων στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό) και άλλους θρόμβους στο σώμα σας:
Εάν χρειάζεται επαναφορά των φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών σας με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιοανάταξη, λάβετε το Xarelto στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xarelto

- Ενήλικες, παιδιά και έφηβοι:
  Εάν παίρνετε ένα δισκίο των 20 mg ή ένα δισκίο των 15 mg **μία φορά** την ημέρα και ξεχάσατε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε πάνω από ένα δισκίο μέσα σε μία ημέρα για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο δισκίο την επόμενη ημέρα και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

- Ενήλικες:
  Εάν παίρνετε ένα δισκίο των 15 mg **δύο φορές** την ημέρα και ξεχάσατε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε πάνω από δύο δισκία των 15 mg μέσα σε μία ημέρα. Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, μπορείτε να πάρετε δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα για να λάβετε ένα σύνολο δύο δισκίων (30 mg) σε μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα, πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε ένα δισκίο των 15 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xarelto από την κανονική
Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει πάρα πολλά δισκία Xarelto. Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Xarelto αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto
Μην σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας, διότι το Xarelto αντιμετωπίζει και προλαμβάνει σοβαρές καταστάσεις.

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 το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως άλλα παρόμοια φάρμακα, που μειώνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, *το* Xarelto μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι φανερή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σημάδια αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Μια σοβαρή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!)
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, θωρακικό πόνο ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **σημάδια σοβαρών αντιδράσεων του δέρματος**

- επεκτεινόμενο έντονο δερματικό εξάνθημα, φυσαλίδες ή βλάβες στους βλεννογόνους, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- μια αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, αιματολογικές διαταραχές και συστηματική ασθένεια (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτων των ανεπιθύμητων ενεργειώνείναι πολύ σπάνια (μέχρι 1 στους 10.000

ανθρώπους)

- **σημάδια σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**

- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, εξανθήματα και δυσκολίες στην αναπνοή, ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος. Οι συχνότητες αυτών των αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνιες (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) και όχι συχνές (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους).

Συνοπτική λίστα με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο, αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριάς έμμηνου ρύσης), αιμορραγία από τη μύτη, αιμορραγία από τα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από τους σκληρούς χιτώνες (“ασπράδι”) των ματιών)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- αποβολή αίματος με το βήχα
-αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- σταγονοειδής έκκριση αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο στα άκρα
- πόνος στα άκρα
-δυσλειτουργία των νεφρών (μπορεί να φανεί στις εξετάζεις που θα γίνουν από το γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, διαταραχές της πέψης, τάση για έμετο ή ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την όρθια στάση)
- μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση σε ορισμένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλέπε παραπάνω, σημάδια αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (μπορεί να διαπιστωθεί στις εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση στη χολερυθρίνη, σε ορισμένα παγκρεατικά ή ηπατικά ένζυμα ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ταχυκαρδία
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- αιμορραγία μέσα σε μυ

- χολόσταση (μειωμένη ροή της χολής), ηπατίτιδα συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή στο ήπαρ συμπερ. βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
-εντοπισμένο πρήξιμο
- συλλογή αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική περιοχή, που αποτελεί επιπλοκή καρδιακού καθετηριασμού στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα σε μια αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- συσσώρευση ηωσινόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στον πνεύμονα (ηωσινοφιλική πνευμονία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στα νεφρά μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια που σχετίζεται με αντιπηκτικά)
- αυξημένη πίεση ανάμεσα στους μύες των ποδιών ή των βραχιόνων μετά από αιμορραγία, μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, πρήξιμο, αλλοιωμένη αίσθηση, μούδιασμα ή παράλυση (σύνδρομο διαμερίσματος μετά από αιμορραγία)

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με το Xarelto ήταν παρόμοιου τύπου με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)
- πονοκέφαλος
- πυρετός
- ρινορραγία
- έμετος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)
- αυξημένος καρδιακός παλμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση της χολερυθρίνης (χρωστική της χολής)
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία είναι τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- βαριά έμμηνος ρύση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση μιας υποκατηγορίας της χολερυθρίνης (άμεση χολερυθρίνη, χρωστική της χολής)

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 αναγράφεται 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 Xarelto

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 κυψέλη ή φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας 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 Xarelto
- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη ,καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (2910), νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό. Βλ. παράγραφο 2 'Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο'.
Επικάλυψη δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), υπρομελλόζη (2910), διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171), οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (Ε 172).

Εμφάνιση του Xarelto και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, κόκκινου χρώματος, αμφίκυρτα και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "15" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.
Διατίθενται σε
-κυψέλες σε συσκευασίες των 10, 14, 28, 42 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή
-κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή
-πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 10 κουτιά τα οποία περιέχουν το καθένα 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή
-σε γυάλινα μπουκάλια που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφέ-κόκκινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "20" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.
Διατίθενται σε
- κυψέλες σε συσκευασίες των 10, 14, 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή
-κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή
- πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 10 κουτιά τα οποία περιέχουν το καθένα 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή,
-σε γυάλινα μπουκάλια που περιέχουν 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Ο παρασκευαστής μπορεί να αναγνωριστεί με τον αριθμό παρτίδας που είναι τυπωμένος στο πλευρικό σημείο του κουτιού και σε κάθε κυψέλη ή φιάλη:

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BX, ο παρασκευαστής είναι
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι IT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Ιταλία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

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

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

Όχι για χρήση σε παιδιά.

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 ή τον φαρμακοποιό 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 ασθένειάς 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 Xarelto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto
3. Πώς να πάρετε το Xarelto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xarelto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xarelto και ποια είναι η χρήση του

Το Xarelto περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη και χρησιμοποιείται σε ενηλίκους για:
- τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή) και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών σας ή/και των πνευμόνων σας.

Το Xarelto ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Λειτουργεί αποκλείοντας έναν παράγοντα πήξεως (παράγοντας Xa) μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να δημιουργεί θρόμβους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xarelto

Μην πάρετε το Xarelto
- εάν είστε αλλεργικοί στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπερβολική αιμορραγία
- εάν έχετε νόσο ή κατάσταση σε κάποιο όργανο του σώματός σας που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους

οφθαλμούς)
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από το διάστημα κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός.
- εάν έχετε ηπατική νόσο η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας,
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Xarelto και ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xarelto.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xarelto
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας καθώς θα μπορούσε να είναι μια περίπτωση σε καταστάσεις όπως:
  - σοβαρή νόσος των νεφρών, διότι η λειτουργία των νεφρών σας μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα μέσα στο σώμα σας
  - εάν λαμβάνετε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για την πρόληψη θρόμβωσης (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), κατά την αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και το Xarelto»)
  - αιμορραγικές διαταραχές
  - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
  - νόσοι του στομάχου ή των εντέρων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου π.χ. λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (νόσος όπου τα οξέα του στομάχου κατευθύνονται προς τον οισοφάγο) ή όγκους που βρίσκονται στο στομάχι ή στο έντερο ή στη γεννητική οδό ή στο ουροποιητικό σύστημα
  - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών σας (αμφιβληστροειδοπάθεια)
  - πνευμονική νόσο όπου οι βρόγχοι διευρύνονται και γεμίζουν με πύον (βρογχεκτασία), ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα
- εάν έχετε μια προσθετική βαλβίδα στην καρδιά
- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει
- εάν ο γιατρός σας προσδιορίσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή σχεδιάζεται κάποια άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ώστε να αφαιρεθεί θρόμβος από τους πνεύμονες.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση:
- είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Xarelto πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας.
- Εάν η επέμβασή σας περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στην σπονδυλική στήλη (π.χ. σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή παρέμβαση για μείωση του πόνου):
  - Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε το Xarelto πριν και μετά την ένεση ή την αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας
  - Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα στην κοιλιά ή την κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι απαιτείται

επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι
Το Xarelto συσκευασία έναρξης θεραπείας **δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών** καθώς είναι ειδικά σχεδιασμένη για την έναρξη της θεραπείας ενηλίκων ασθενών και δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xarelto
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

- Εάν παίρνετε
  - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόκλη), εκτός εάν αυτά εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
  - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική κορτιζόλη)
  - ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
  - ορισμένα αντι-ιικά φάρμακα για HIV / AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
  - άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξεως του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη)
  - αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
  - δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία του παθολογικού καρδιακού ρυθμού
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI))

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η δράση του Xarelto μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.
Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε έλκη στο στομάχι ή στο έντερο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει προληπτική θεραπεία κατά του έλκους.

- Εάν παίρνετε
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
  - Βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
  - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xarelto, διότι η αποτελεσματικότητα του Xarelto μπορεί να είναι μειωμένη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με Xarelto και εάν πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός
Μην πάρετε το Xarelto εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε . Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Xarelto. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να αντιμετωπιστείτε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ζάλη (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) ή λιποθυμία (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια) (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Δεν πρέπει να οδηγείτε αυτοκίνητο ή ποδήλατο, να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο
Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.
Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xarelto

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να πάρετε το Xarelto μαζί με ένα γεύμα.
Καταπιείτε το(α) δισκίο(α) κατά προτίμηση μαζί με νερό.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους λήψης του Xarelto. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν το πάρετε. Αυτό το μείγμα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.
Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Xarelto μέσω γαστρικού σωλήνα.

Πόσο να πάρετε
Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες.
Για τη θεραπεία μετά τις 3 εβδομάδες, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα.
Αυτή η συσκευασία έναρξης Xarelto 15 mg και 20 mg αφορά μόνο στις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας.
Κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτή τη συσκευασία θα συνεχίσετε με το Xarelto 20 mg άπαξ ημερησίως όπως σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.
Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη μείωση της δόσης για τη θεραπεία μετά από 3 εβδομάδες σε ένα δισκίο Xarelto 15 mg άπαξ ημερησίως εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο απόκτησης νέου θρόμβου.

Πότε να πάρετε το Xarelto
Παίρνετε το δισκίο(α) κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.
Προσπαθήστε να παίρνετε το(α) δισκίο(α) την ίδια ώρα κάθε μέρα για να το θυμάστε ευκολότερα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xarelto από την κανονική
Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως εάν πήρατε πάρα πολλά δισκία Xarelto. Η λήψη υπερβολικής ποσότητας Xarelto αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xarelto

- Εάν παίρνετε ένα δισκίο των 15 mg <u>δύο φορές</u> την ημέρα και ξεχάσατε μία δόση, πάρτε την

μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε πάνω από δύο δισκία των 15 mg μέσα σε μία ημέρα. Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, μπορείτε να πάρετε δύο δισκία των 15 mg ταυτόχρονα για να λάβετε ένα σύνολο δύο δισκίων (30 mg) σε μία ημέρα. Την επόμενη ημέρα, πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε ένα δισκίο των 15 mg δύο φορές την ημέρα.

- Εάν παίρνετε ένα δισκίο των 20 mg μία φορά την ημέρα και ξεχάσατε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε πάνω από ένα δισκίο μέσα σε μία ημέρα για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο δισκίο την επόμενη ημέρα και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto
Μην σταματήσετε να παίρνετε το Xarelto χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας, διότι το Xarelto αντιμετωπίζει και προλαμβάνει σοβαρές καταστάσεις.

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 το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως άλλα παρόμοια φάρμακα, που μειώνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος, *το* Xarelto μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι φανερή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σημάδια αιμορραγίας**

- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Μια σοβαρή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια!)
- παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, θωρακικό πόνο ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθεί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπεία.

- **σημάδια σοβαρών αντιδράσεων του δέρματος**

- επεκτεινόμενο έντονο δερματικό εξάνθημα, φυσαλίδες ή βλάβες στους βλεννογόνους, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμική νεκρόλυση). μια αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, αιματολογικές διαταραχές και συστηματική ασθένεια (σύνδρομο DRESS).

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους).

- **σημάδια σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων**

-οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, εξανθήματα και δυσκολίες στην αναπνοή, ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος. Οι συχνότητες αυτών των αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνιες (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) και όχι συχνές (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους

100 ανθρώπους).

Συνοπτική λίστα με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο, αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριάς έμμηνου ρύσης), αιμορραγία από τη μύτη, αιμορραγία από τα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από τους σκληρούς χιτώνες ("ασπράδι") των ματιών)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- αποβολή αίματος με το βήχα
-αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- σταγονοειδής έκκριση αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο στα άκρα
-δυσλειτουργία των νεφρών (μπορεί να φανεί στις εξετάζεις που θα γίνουν από το γιατρό σας)
- πόνος στα άκρα
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, διαταραχές της πέψης, τάση για έμετο ή ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την όρθια στάση)
- μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση σε ορισμένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλέπε παραπάνω, σημάδια αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (μπορεί να διαπιστωθεί στις εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση στη χολερυθρίνη, σε ορισμένα παγκρεατικά ή ηπατικά ένζυμα ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ταχυκαρδία
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- αιμορραγία μέσα σε μυ
- χολόσταση (μειωμένη ροή της χολής), ηπατίτιδα συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή στο ήπαρ συμπερ. βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
-εντοπισμένο πρήξιμο
- συλλογή αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική περιοχή, που αποτελεί επιπλοκή καρδιακού καθετηριασμού στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα σε μια αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

συσσώρευση ηωσινόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στον πνεύμονα (ηωσινοφιλική πνευμονία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στα νεφρά μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια που σχετίζεται με αντιπηκτικά)
- αυξημένη πίεση ανάμεσα στους μύες των ποδιών ή των βραχιόνων μετά από αιμορραγία, μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, πρήξιμο, αλλοιωμένη αίσθηση, 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 αναγράφεται 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 Xarelto

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 κυψέλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Θρυμματισμένα δισκία
Τα θρυμματισμένα δισκία ριβαροξαμπάνης είναι σταθερά στο νερό και στον πολτό μήλου έως και 4 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας 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 Xarelto
- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ή 20 mg ριβαροξαμπάνη αντίστοιχα.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη (2910), νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό. Βλ. παράγραφο 2 ‘Το Xarelto περιέχει λακτόζη και νάτριο’.
Επικάλυψη δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), υπρομελλόζη (2910), διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171) οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (Ε 172).

Εμφάνιση του Xarelto και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα Xarelto 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, κόκκινου χρώματος, αμφίκυρτα και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "15" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.
Τα Xarelto 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφέ-κόκκινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα και επισημασμένα με το σταυρό της BAYER στη μία όψη και τον αριθμό "20" και ένα τρίγωνο στην άλλη όψη.

Συσκευσία έναρξης των πρώτων 4-εβδομάδων: κάθε συσκευασία με 49 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει:
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 15 mg και 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 20 mg σε αναδιπλούμενη συσκευασία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Ο παρασκευαστής μπορεί να αναγνωριστεί με τον αριθμό παρτίδας που είναι τυπωμένος στο πλευρικό σημείο του κουτιού και σε κάθε κυψέλη ή φιάλη:

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BX, ο παρασκευαστής είναι
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι IT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Ιταλία

-Εάν ο πρώτος και δεύτερος χαρακτήρας είναι BT, ο παρασκευαστής είναι
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να

απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

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

Xarelto 1 mg ml κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

ριβαροξαμπάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες. Αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης έχει συνταχθεί για τον ασθενή («εσείς») και τον γονέα ή φροντιστή που θα χορηγήσει αυτό το φάρμακο στο παιδί.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια.
- Εάν εσείς ή το παιδί 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 Xarelto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ή δώσετε το Xarelto
3. Πώς να πάρετε ή δώσετε το Xarelto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xarelto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xarelto και ποια είναι η χρήση του

Το Xarelto περιέχει τη δραστική ουσία ριβαροξαμπάνη.

Το Xarelto ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Λειτουργεί αποκλείοντας έναν παράγοντα πήξεως (παράγοντας Xa) μειώνοντας έτσι την τάση του αίματος να δημιουργεί θρόμβους.

Το Xarelto χρησιμοποιείται σε τελειόμηνα νεογέννητα, βρέφη και νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για:

- τη θεραπεία θρόμβων αίματος και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες ή στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων, μετά από μια αρχική θεραπεία τουλάχιστον 5 ημερών με ενέσιμα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρόμβων αίματος.

Διαβάστε και ακολουθήστε τις Οδηγίες χρήσης που παρέχονται με αυτό το φάρμακο διότι θα σας δείξουν πώς να προετοιμάσετε και να πάρετε ή να δώσετε το πόσιμο εναιώρημα Xarelto.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ή δώσετε το Xarelto

Μην πάρετε ή δώσετε το Xarelto εάν εσείς ή το παιδί

- **είστε αλλεργικοί** στη ριβαροξαμπάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- έχετε υπερβολική αιμορραγία
- έχετε νόσο ή κατάσταση σε κάποιο όργανο του σώματός σας που αυξάνει τον

κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς)
- λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβων (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από
  - όταν αλλάζετε φάρμακα για την πρόληψη θρόμβωσης ή
  - όταν λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ώστε να κρατηθεί ανοιχτός.
- έχετε ηπατική νόσο η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας,
- είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε ή δώσετε το Xarelto και ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Xarelto εάν:
- εσείς ή το παιδί έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό θα μπορούσε να είναι μια περίπτωση σε καταστάσεις όπως:
  - μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσος, καθώς η λειτουργία των νεφρών μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα του φαρμάκου που δρα μέσα στο σώμα
  - εάν εσείς ή το παιδί λαμβάνετε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα για την πρόληψη θρόμβωσης (π.χ. βαρφαρίνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εάν αυτά είναι απολύτως απαραίτητα (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε ή δώσετε Xarelto»)
  - αιμορραγικές διαταραχές
  - πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
  - νόσοι του στομάχου ή των εντέρων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αιμορραγία, π.χ. φλεγμονή των εντέρων ή του στομάχου, ή φλεγμονή του οισοφάγου λόγω μιας νόσου όπου τα οξέα του στομάχου κατευθύνονται προς τον οισοφάγο ή όγκους που βρίσκονται στο στομάχι ή στο έντερο ή στη γεννητική οδό ή στο ουροποιητικό σύστημα
  - πρόβλημα με τα αιμοφόρα αγγεία στο πίσω μέρος των οφθαλμών (αμφιβληστροειδοπάθεια)
  - πνευμονική νόσο όπου οι βρόγχοι διευρύνονται και γεμίζουν με πύον (βρογχεκτασία), ή προηγούμενη αιμορραγία από τον πνεύμονα
- εσείς ή το παιδί έχετε μια προσθετική βαλβίδα στην καρδιά
- εσείς ή το παιδί γνωρίζετε ότι έχετε μια νόσο που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος)
- η αρτηριακή σας πίεση ή η αρτηριακή πίεση του παιδιού είναι ασταθής
- σχεδιάζεται κάποια άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση ώστε να αφαιρεθεί θρόμβος από τους πνεύμονες.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί, **ενημερώστε το γιατρό σας** πριν πάρετε ή δώσετε το Xarelto. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και εάν θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.

Μη δώσετε το Xarelto σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών τα οποία
- γεννήθηκαν πριν τις 37 εβδομάδες κύησης, ή
- ζυγίζουν λιγότερο από 2,6 kg, ή
- είχαν λιγότερες από 10 ημέρες θηλασμού ή σίτισης με βρεφικό γάλα

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δοσολόγηση του Xarelto δεν μπορεί να προσδιοριστεί αξιόπιστα και δεν έχει μελετηθεί σε αυτά τα παιδιά.

Εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεται να υποβληθείτε σε επέμβαση:
- Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε ή δώσετε το Xarelto πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που καθόρισε ο γιατρός σας.

- Εάν η επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στην σπονδυλική στήλη (π.χ. σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή παρέμβαση για μείωση του πόνου):
  - Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε ή δώσετε το Xarelto πριν και μετά την ένεση ή την αφαίρεση του καθετήρα ακριβώς στις ώρες που σας είπε ο γιατρός σας
  - Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εσείς ή το παιδί αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια ή προβλήματα στην κοιλιά ή την κύστη μετά το τέλος της αναισθησίας. Σε αυτή την περίπτωση απαιτείται επείγουσα φροντίδα.

Παιδιά και έφηβοι
Το πόσιμο εναιώρημα Xarelto προορίζεται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία θρόμβων αίματος και την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες ή στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του σε παιδιά και εφήβους για άλλες ενδείξεις.

Άλλα φάρμακα και Xarelto
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

- **Εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε:**
  - ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη), εκτός εάν αυτά εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
  - δισκία κετοκοναζόλης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing - όταν ο οργανισμός παράγει υπερβολική κορτιζόλη)
  - ορισμένα φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
  - ορισμένα φάρμακα για HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
  - άλλα φάρμακα για τη μείωση της πήξεως του αίματος (π.χ. ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη)
  - φάρμακα για την ανακούφιση από τη φλεγμονή και τον πόνο (π.χ. ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
  - δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία του παθολογικού καρδιακού ρυθμού
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-σεροτονίνης (SNRI))

  Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί, **ενημερώστε το γιατρό σας** πριν πάρετε ή δώσετε το Xarelto, διότι η δράση του Xarelto μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί θα πρέπει να πάρετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο και θα πρέπει να βρίσκεστε υπό στενότερη παρακολούθηση.
  Εάν ο γιατρός κρίνει ότι εσείς ή το παιδί διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε έλκη στο στομάχι ή στο έντερο, ενδέχεται να είναι απαραίτητη προληπτική θεραπεία κατά του έλκους.

- Εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
  - Βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
  - ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό

  Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί, **ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν πάρετε ή δώσετε το Xarelto, διότι η αποτελεσματικότητα του Xarelto μπορεί

να είναι μειωμένη. Ο γιατρός θα αποφασίσει, εάν πρέπει εσείς ή το παιδί να υποβληθείτε σε θεραπεία με Xarelto και εάν πρέπει να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν εσείς ή η έφηβη είστε έγκυος ή θηλάζετε **μην πάρετε ή δώσετε Xarelto**.
- Εάν υπάρχει **περίπτωση** εσείς ή η έφηβη να **μείνετε έγκυος**, πρέπει να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστη **αντισύλληψη** για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Xarelto.
- Εάν εσείς ή η έφηβη μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να συνεχίσει η θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xarelto μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή λιποθυμία (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να οδηγείτε αυτοκίνητο ή ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν παρουσιάζετε τέτοια συμπτώματα.

Το Xarelto περιέχει βενζοϊκό νάτριο και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,8 mg βενζοϊκού νατρίου (Ε 211) σε κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος. Το βενζοϊκό νάτριο (Ε 211) μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).
Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανα χιλιοστόλιτρο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε ή δώσετε το Xarelto

Πάντοτε να παίρνετε ή να δίνετε στο παιδί αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Βεβαιωθείτε ότι αναγράφονται οι σωστές πληροφορίες σχετικά με το πόσο και πόσο συχνά να παίρνετε ή να δίνετε Xarelto στην καθορισμένη περιοχή του κουτιού. Εάν όχι, ζητήστε από τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας να παρέχει τις σχετικές πληροφορίες.

Οδηγίες χρήσης

Για τον τρόπο προετοιμασίας και λήψης ή χορήγησης του πόσιμου εναιωρήματος Xarelto:
- Δείτε το φυλλάδιο Οδηγίες Χρήσης που περιλαμβάνεται στο κουτί και
- Παρακολουθήστε το εκπαιδευτικό βίντεο στο οποίο μπορείτε να αποκτήσετε πρόσβαση μέσω του κωδικού QR που εμφανίζεται στην κάρτα ενημέρωσης ασθενούς που παρέχεται με αυτό το φάρμακο.

Πώς να πάρετε ή να δώσετε

Πάρτε ή δώστε το πόσιμο εναιώρημα Xarelto με τροφή (μητρικό γάλα ή βρεφικό γάλα) ή με ένα γεύμα. Κάθε δόση Xarelto πρέπει να καταποθεί μαζί με μία τυπική μερίδα υγρού (για παράδειγμα 20 ml σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 240 ml σε εφήβους). Αυτή η τυπική μερίδα μπορεί να περιλαμβάνει ποτό που χρησιμοποιείται για σίτιση (π.χ. μητρικό γάλα, βρεφικό γάλα, διατροφικό ποτό).

Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει το πόσιμο εναιώρημα επίσης μέσω γαστρικού σωλήνα.

Πόσο να πάρετε ή να δώσετε

Η δόση του Xarelto εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Θα υπολογιστεί από τον γιατρό ως μια ποσότητα (όγκος) σε χιλιοστόλιτρα (ml) του πόσιμου εναιωρήματος. Αυτή θα πρέπει να μετρηθεί χρησιμοποιώντας την μπλε σύριγγα (σύριγγα του 1 ml ή των 5 ml ή των 10 ml, βλ. πίνακα 1) που παρέχεται με αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τον όγκο που απαιτείται συμπεριλαμβανομένης της συγκεκριμένης σύριγγας που θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε.
Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο από το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να πάρετε εσείς ή το παιδί.
Παρακάτω δίνεται ο πίνακας που θα χρησιμοποιήσει ο γιατρός σας. **Μην προσαρμόζετε τη δόση**

μόνοι σας.

Όλα τα υλικά για την προετοιμασία και τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος παρέχονται μαζί με το φάρμακο (εκτός από μη αεριούχο πόσιμο νερό). Χρησιμοποιείτε μόνο μη αεριούχο πόσιμο νερό ώστε να αποφύγετε τις φυσαλίδες. **Χρησιμοποιείτε μόνο την παρεχόμενη σύριγγα** για τη χορήγηση του Xarelto έτσι ώστε να διασφαλίσετε την ακριβή δοσολόγηση. Μη χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε άλλη μέθοδο για τη χορήγηση του διαλύματος, π.χ. εναλλακτική σύριγγα, κουτάλι κ.λπ.

Καθώς η δόση του Xarelto βασίζεται στο σωματικό βάρος, είναι σημαντικό να τηρείτε τις προγραμματισμένες επισκέψεις στον γιατρό σας, διότι η δόση ενδέχεται να χρειάζεται να προσαρμοστεί ανάλογα με τις μεταβολές του βάρους, ιδιαίτερα για παιδιά κάτω των 12 kg. Αυτό διασφαλίζει ότι το παιδί λαμβάνει τη σωστή δόση του Xarelto.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για το Xarelto στα παιδιά

Σωματικό βάρος ασθενούς [kg]	**Εφάπαξ δόση***	**Ημερήσια συχνότητα πρόσληψης**	**Συνολική ημερήσια δόση***	**Κατάλληλη μπλε σύριγγα**
2,6 έως κάτω των 3	0,8 ml	3 φορές	2,4 ml	1 ml
3 έως κάτω των 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 έως κάτω των 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 έως κάτω των 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 έως κάτω των 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 έως κάτω των 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 έως κάτω των 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 έως κάτω των 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 έως κάτω των 30	5,0 ml	2 φορές	10,0 ml	5 ml ή 10 ml
30 έως κάτω των 50	15,0 ml	μία φορά	15,0 ml	10 ml
50 ή περισσότερο	20,0 ml		20,0 ml	
* 1 ml πόσιμου αναιωρήματος αντιστοιχεί σε 1 mg ριβαροξαμπάνης				

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει δισκία εάν εσείς ή το παιδί σας μπορείτε να καταπιείτε το δισκίο και ζυγίζετε τουλάχιστον 30 kg.

<u>Πότε να πάρετε ή να δώσετε το Xarelto</u>

Πάρτε ή δώστε το πόσιμο εναιώρημα σύμφωνα με τις οδηγίες κάθε μέρα, μέχρι ο γιατρός να σας πει να σταματήσετε.

Πάρτε ή δώστε το πόσιμο εναιώρημα την ίδια ώρα κάθε μέρα για να το θυμάστε ευκολότερα.

Εξετάστε το ενδεχόμενο να ρυθμίσετε ένα ξυπνητήρι για να σας το υπενθυμίζει.

Παρακαλούμε να παρατηρείτε το παιδί για να βεβαιωθείτε ότι έχει ληφθεί η πλήρης δόση.

Εάν ο γιατρός σάς έχει πει να παίρνετε ή να δίνετε το Xarelto:

- μία φορά την ημέρα, να το κάνετε αυτό με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών
- δύο φορές την ημέρα, να το κάνετε αυτό με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών
- τρεις φορές την ημέρα, να το κάνετε αυτό με μεσοδιάστημα περίπου 8 ωρών

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει εσείς ή το παιδί σας να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Εάν εσείς ή το παιδί σας φτύσετε τη δόση ή κάνετε εμετό

- λιγότερο από 30 λεπτά μετά την πρόσληψη του Xarelto, πάρτε ή δώστε μια νέα δόση.
- περισσότερο από 30 λεπτά μετά την πρόσληψη του Xarelto, **μην** πάρετε ή δώσετε μια νέα δόση. Συνεχίστε να παίρνετε ή να δίνετε την επόμενη δόση Xarelto την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό εάν εσείς ή το παιδί σας φτύνετε τη δόση ή κάνετε εμετό επανειλημμένα αφού πάρετε το Xarelto.

Εάν ξεχάσετε πάρετε ή να δώσετε το Xarelto

- **Εάν παίρνετε ή δίνετε το Xarelto μία φορά την ημέρα**, πάρτε ή δώστε τη δόση Xarelto που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση. Στη συνέχεια πάρτε ή δώστε την επόμενη δόση Xarelto την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε ή δώσετε πάνω από μία δόση ανά ημέρα.
- **Εάν παίρνετε ή δίνετε το Xarelto δύο φορές την ημέρα:**
  - Εάν ξεχάσετε την πρωινή δόση: Πάρτε ή δώστε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μπορείτε να την πάρετε ή να τη δώσετε μαζί με τη βραδινή δόση.
  - Εάν ξεχάσετε τη βραδινή δόση: Μπορείτε να πάρετε ή να δώσετε τη δόση που ξεχάσατε μόνο το ίδιο βράδυ. Μην πάρετε ή δώσετε δύο δόσεις το επόμενο πρωί.
- **Εάν παίρνετε ή δίνετε το Xarelto τρεις φορές την ημέρα,** μην αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Συνεχίστε με την επόμενη προγραμματισμένη δόση (χορηγούμενη κάθε 8 ώρες).

Την ημέρα μετά από μια δόση που ξεχάσατε, συνεχίστε όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας μία φορά, δύο φορές ή τρεις φορές την ημέρα.

Εάν πάρετε ή δώσετε μεγαλύτερη δόση Xarelto από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει ή έχετε δώσει πάρα πολύ πόσιμο εναιώρημα Xarelto. Η λήψη ή η χορήγηση υπερβολικής ποσότητας Xarelto αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε ή να δίνετε το Xarelto

Μην σταματήσετε το Xarelto χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι το Xarelto αντιμετωπίζει και προλαμβάνει σοβαρές καταστάσεις.

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 άλλα παρόμοια φάρμακα για τη μείωση του σχηματισμού θρόμβων αίματος, το Xarelto μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, η οποία μπορεί ενδεχομένως να είναι απειλητική για τη ζωή. Η υπερβολική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης (σοκ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αιμορραγία μπορεί να μην είναι φανερή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **σημάδια αιμορραγίας**
  - αιμορραγία στον εγκέφαλο ή μέσα στο κρανίο (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία στον αυχένα. Μια σοβαρή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Ζητήστε

αμέσως ιατρική βοήθεια!) - παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία
- έντονη αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο, ανεξήγητο πρήξιμο, δύσπνοια, θωρακικό πόνο ή στηθάγχη

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να παρακολουθεί εσάς ή το παιδί στενότερα ή να αλλάξει τη θεραπευτική αγωγή.

- **σημάδια σοβαρών αντιδράσεων του δέρματος:**
  - επεκτεινόμενο έντονο δερματικό εξάνθημα, φυσαλίδες ή βλάβες στους βλεννογόνους, π.χ. στο στόμα ή στα μάτια (σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
  - μια αντίδραση στο φάρμακο που προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, διαταραχές του αίματος και συστηματική ασθένεια (σύνδρομο DRESS).

  Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- **σημάδια σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων:**
  - οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση, εξανθήματα και δυσκολίες στην αναπνοή, ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος.

  Οι συχνότητες των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων είναι πολύ σπάνιες (αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου αναφυλακτικού σοκ· μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους) και όχι συχνές (αγγειοοίδημα και αλλεργικό οίδημα· μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους).

Συνοπτική λίστα με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε ενήλικες και παιδιά και εφήβους:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο, αιμορραγία από το ουρογεννητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα και βαριάς έμμηνου ρύσης), αιμορραγία από τη μύτη, αιμορραγία από τα ούλα
- αιμορραγία στο μάτι (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από τους σκληρούς χιτώνες (“ασπράδι”) των ματιών)
- αιμορραγία σε ιστό ή κοιλότητα του σώματος (αιμάτωμα, μώλωπες)
- αποβολή αίματος με το βήχα
-αιμορραγία από το δέρμα ή κάτω από το δέρμα
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση
- σταγονοειδής έκκριση αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα
- πρήξιμο στα άκρα
- πόνος στα άκρα
-δυσλειτουργία των νεφρών (μπορεί να φανεί στις εξετάζεις που θα γίνουν από το γιατρό σας)
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι, διαταραχές της πέψης, τάση για έμετο ή ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (τα συμπτώματα μπορεί να είναι αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την όρθια στάση)
- μειωμένη γενική δύναμη και ενέργεια (αδυναμία, κόπωση), πονοκέφαλος, ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση σε ορισμένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- αιμορραγία στον εγκέφαλο ή στο εσωτερικό του κρανίου (βλέπε παραπάνω, σημάδια αιμορραγίας)
- αιμορραγία σε άρθρωση που προκαλεί πόνο και πρήξιμο
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων
- διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (μπορεί να διαπιστωθεί στις εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μια αύξηση στη χολερυθρίνη, σε ορισμένα παγκρεατικά ή ηπατικά ένζυμα ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων
- λιποθυμία
- αίσθημα αδιαθεσίας
- ταχυκαρδία
- ξηροστομία
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)
- αιμορραγία μέσα σε μυ
- χολόσταση (μειωμένη ροή της χολής), ηπατίτιδα συμπερ. ηπατοκυτταρικής βλάβης (φλεγμονή στο ήπαρ συμπερ. βλάβης)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
-εντοπισμένο πρήξιμο
- συλλογή αίματος (αιμάτωμα) στη βουβωνική περιοχή, που αποτελεί επιπλοκή καρδιακού καθετηριασμού στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα σε μια αρτηρία του ποδιού σας (ψευδοανεύρυσμα)

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

συσσώρευση ηωσινόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που προκαλούν φλεγμονή στον πνεύμονα (ηωσινοφιλική πνευμονία)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- νεφρική ανεπάρκεια μετά από σοβαρή αιμορραγία
- αιμορραγία στα νεφρά μερικές φορές με παρουσία αίματος στα ούρα που οδηγεί σε αδυναμία των νεφρών να λειτουργήσουν σωστά (νεφροπάθεια που σχετίζεται με αντιπηκτικά)
- αυξημένη πίεση ανάμεσα στους μύες των ποδιών ή των βραχιόνων μετά από αιμορραγία, μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, πρήξιμο, αλλοιωμένη αίσθηση, μούδιασμα ή παράλυση (σύνδρομο διαμερίσματος μετά από αιμορραγία)

<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους</u>
Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με το Xarelto ήταν παρόμοιου τύπου με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)
- Πονοκέφαλος
- πυρετός
- ρινορραγία
- έμετος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)
- αυξημένος καρδιακός παλμός, οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση της χολερυθρίνης (χρωστική της χολής)
- θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία είναι τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- βαριά έμμηνος ρύση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση μιας υποκατηγορίας της χολερυθρίνης (άμεση χολερυθρίνη, χρωστική της χολής)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν εσείς ή το παιδί 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 αναγράφεται 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 Xarelto

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 στη φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά την προετοιμασία, η διάρκεια ζωής του εναιωρήματος είναι 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε σε όρθια θέση μετά την ανασύσταση.

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 Xarelto
- Η δραστική ουσία είναι η ριβαροξαμπάνη. Μία γυάλινη φιάλη περιέχει είτε
  - 51,7 mg ριβαροξαμπάνης, για προσθήκη 50 ml νερού
  - ή 103,4 mg ριβαροξαμπάνης, για προσθήκη 100 ml νερούΜετά την προετοιμασία, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 1 mg ριβαροξαμπάνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  Κιτρικό οξύ (άνυδρο) (Ε 330), Υπρομελλόζη (2910), Μαννιτόλη (Ε 421), Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Βενζοϊκό νάτριο (Ε 211) (βλ. παράγραφο 2 'Το Xarelto περιέχει βενζοϊκό νάτριο και νάτριο'), Σουκραλόζη (Ε 955), Κόμμι ξανθάνης (Ε 415), Γεύση γλυκιά και κρεμώδης (αποτελείται από αρωματικές ουσίες, μαλτοδεξτρίνη (αραβόσιτος), προπυλενογλυκόλη (Ε 1520) και αραβικό κόμμι (κόμμι Ακακίας, Ε 414)).

Εμφάνιση του Xarelto και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα Xarelto είναι λευκά κοκκία σε γυάλινη φιάλη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά.

Συσκευασίες
- Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 4 kg:
  Πτυσσόμενο κουτί με μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 2,625 g κοκκία (που αντιστοιχούν σε 51,7 mg ριβαροξαμπάνης), δύο μπλε σύριγγες του 1 ml, μία σύριγγα νερού των 50 ml και έναν προσαρμογέα.

- Για παιδιά που ζυγίζουν 4 kg ή περισσότερο:
  Πτυσσόμενο κουτί με μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 5,25 g κοκκία (που αντιστοιχούν σε 103,4 mg ριβαροξαμπάνης), δύο μπλε σύριγγες των 5 ml και δύο των 10 ml, μία σύριγγα νερού των 100 ml και έναν προσαρμογέα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ο εξατομικευμένος, προσαρμοσμένος ως προς το βάρος όγκος δόσης και η συχνότητα θα πρέπει να καθορίζονται από τον συνταγογράφο. Θα πρέπει να αναγράφονται στο εξωτερικό κουτί όταν παρέχεται στους γονείς, στους φροντιστές ή στους ασθενείς.
Παρακαλούμε ακολουθήστε προσεκτικά τις Οδηγίες χρήσης στο βιβλιαράκι που παρέχεται σε κάθε συσκευασία.
Παρακολουθείστε το εκπαιδευτικό βίντεο στο οποίο έχετε πρόσβαση μέσω του QR κωδικού που αναφέρεται στην κάρτα ενημέρωσης ασθενούς και παρέχεται με αυτό το φάρμακο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία
Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal
Bayer Portugal Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

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

Οδηγίες χρήσης

Οδηγίες χρήσης

Xarelto 1 mg/ml

Φιάλη με 2,625 g κοκκία για προετοιμασία πόσιμου εναιωρήματος
Δραστικό φαρμακευτικό συστατικό: Ριβαροξαμπάνη

Προετοιμασία και χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος (μείγμα κοκκίων-νερού)

Γλωσσάριο και σύμβολα

- Κοκκία: κόνις (παρέχεται σε φιάλη) η οποία περιέχει δραστικό φαρμακευτικό συστατικό
- Συσκευή μέτρησης (που αποκαλείται «σύριγγα νερού» στο κείμενο): Σύριγγα των 50 ml που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση και προσθήκη 50 ml νερού στη φιάλη που περιέχει τα κοκκία Xarelto.
- Εναιώρημα: μείγμα κοκκίων-νερού (για από του στόματος εφαρμογή)
- Μπλε σύριγγα: δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με μπλε έμβολο για την αναρρόφηση και την από του στόματος χορήγηση του Xarelto.

Προσοχή: Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης για τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις.

Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης.

Φυλάσσετε μακριά από το ηλιακό φως

Προστατεύετε από την υγρασία

Παρασκευαστής

Ημερομηνία παρασκευής

Ημερομηνία λήξης

Αριθμός αναφοράς

Αριθμός παρτίδας

Για από στόματος χρήση μόνο

Μπλέ σύριγγα- για έναν ασθενή, πολλαπλών χρήσεων

Σύριγγα νερού-για μία μόνο χρήση και να μην επαναχρησιμοποιείται

Μη χρησιμοποιείτε τη συσκευασία αν έχει καταστραφεί

Ιατρική συσκευή

CE Σήμα συμμόρφωσης

Πριν ξεκινήσετε

- Διαβάστε όλες τις παραγράφους των Οδηγιών χρήσης προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε το Xarelto για πρώτη φορά και πριν χορηγήσετε κάθε δόση.
- Παρακολουθήστε το εκπαιδευτικό βίντεο, στο οποίο έχετε πρόσβαση μέσω του QR κωδικού που βρίσκεται στην κάρτα ενημέρωσης ασθενούς που παρέχεται με αυτό το φάρμακο.
- Βεβαιωθείτε ότι κατανοείτε τις οδηγίες πριν ξεκινήσετε. Εάν όχι, καλέστε τον γιατρό σας.
- Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Xarelto παρέχονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάθε κουτί Xarelto περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

1 φιάλη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχει τα κοκκία Xarelto.

1 συσκευασμένη σύριγγα νερού (για μία χρήση μόνο)

1 συσκευασμένο προσαρμογέα φιάλης

2 συσκευασμένες μπλε σύριγγες του 1 ml

1 Οδηγίες χρήσης (το παρόν έγγραφο)

1 Φύλλο οδηγιών χρήσης
Παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το Xarelto.

1 Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς
Σημαντικές πληροφορίες σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.
Ο ασθενής πρέπει να την έχει πάντα μαζί του και να την παρουσιάζει σε κάθε γιατρό ή οδοντίατρο πριν από τη θεραπεία

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Μην αποσυσκευάσετε τα επιμέρους στοιχεία μέχρι οι οδηγίες να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Μη χρησιμοποιήσετε το Xarelto εάν οποιαδήποτε από τα μέρη έχουν ανοιχτεί ή έχουν υποστεί ζημιά.
Μη χρησιμοποιήσετε το Xarelto μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Χρησιμοποιείτε **μόνο** μη ανθρακούχο πόσιμο νερό για να προετοιμάσετε το εναιώρημα, για να αποφύγετε τις φυσαλίδες. Αυτό σημαίνει ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε:
  - φρέσκο νερό της βρύσης ή
  - μη ανθρακούχο μεταλλικό νερό
- Είναι πολύ σημαντικό να προστίθεται η ακριβής ποσότητα νερού στα κοκκία μέσα στη φιάλη προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή συγκέντρωση του Xarelto.
  - Χρησιμοποιήστε τη σύριγγα νερού για τη μέτρηση 50 ml νερού, βλέπε παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες.
  - Μετρήστε την ποσότητα νερού που θα προστεθεί στη φιάλη πολύ προσεκτικά.
- Μετά την προετοιμασία, το εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες, εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.
  Βεβαιωθείτε ότι έχετε γράψει την ημερομηνία λήξης του εναιωρήματος (ημερομηνία παρασκευής συν 14 ημέρες) στην αποκλειστική για τον σκοπό αυτό περιοχή στην ετικέτα της φιάλης.
- **Μη** φυλάσσετε το εναιώρημα σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. **Μην** καταψύχετε.
  Εάν το εναιώρημα έχει φυλαχθεί στο ψυγείο, αφήστε το εναιώρημα να προσαρμοστεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν αναρροφήσετε τη σχετική δόση.
- Αναταράξτε το εναιώρημα στη φιάλη πριν από κάθε χρήση:
  Αναταράξτε το εναιώρημα για την προετοιμασία **για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα**
- Αναταράξτε το εναιώρημα στην φιάλη **για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα** πριν από κάθε χορήγηση.
- Είναι πολύ σημαντικό να χορηγείται ο συνταγογραφημένος όγκος δόσης του Xarelto.
  - Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε τη συνταγογραφημένη δόση και τη συχνότητα χορήγησης. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν ξέρετε την συνταγογραφημένη δόση και την συχνότητα.
  - Ρυθμίστε προσεκτικά την μπλε σύριγγα σύμφωνα με τον συνταγογραφημένο όγκο.
  - Χορηγήστε τη συνταγογραφημένη δόση χρησιμοποιώντας την μπλε σύριγγα. Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού για το πόσο συχνά μέσα στην ημέρα πρέπει να λαμβάνεται την συνταγογραφημένη δόση.
  - Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στην μπλε σύριγγα πριν τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος.
- Εάν το παιδί σας επανειλημμένα δεν παίρνει όλη την απαιτούμενη δόση ή φτύνει κάποια ποσότητα, καλέστε τον γιατρό του παιδιού σας για να μάθετε τι να κάνετε.
- Μεταξύ των χορηγήσεων, φυλάσσετε το πόσιμο εναιώρημα σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Φυλάξτε τις Οδηγίες χρήσης έτσι ώστε να μπορείτε να ανατρέξετε σε αυτές αργότερα κατά τη διάρκεια της χρήσης του Xarelto.

Χρήση του Xarelto

- Το εναιώρημα Xarelto προορίζεται για από στόματος χρήση μόνο.
- Ο όγκος και η συχνότητα χορήγησης του Xarelto εξαρτώνται από το βάρος του παιδιού σας, επομένως θα αλλάζει με την πάροδο του χρόνου εάν το παιδί σας λάβει Xarelto για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
  - Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας πει τον σωστό όγκο δόσης.
  - **Μην αλλάζετε την δόση από μόνοι σας.**
  - **Πάντοτε** να χρησιμοποιείτε τον όγκο που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό του παιδιού σας και να έχετε τη σωστή δοσολογία χορήγησης γραμμένη στην καθορισμένη περιοχή στο εξωτερικό του κουτιού.
    Εάν δεν είναι γραμμένη στην καθορισμένη περιοχή, ζητήστε από τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό να παρέχει τις σχετικές πληροφορίες.
- Ακολουθήστε τις λεπτομερείς Οδηγίες χρήσης που δίνονται στα κεφάλαια παρακάτω. Φροντίστε να συμμορφώνεστε με τις οδηγίες όσον αφορά τη χορήγηση (δείτε το Φύλλο Οδηγιών).

1. Προετοιμασία του πόσιμου εναιωρήματος

Βήμα 1.1: Προετοιμασία – Ετοιμαστείτε

Η προετοιμασία του εναιωρήματος γίνεται μία φορά με κάθε νέα συσκευασία.
Πριν την προετοιμασία του εναιωρήματος:

α. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και έπειτα στεγνώστε τα.

β. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην επισήμανση που παρέχεται στο κουτί.
Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν το φάρμακο έχει λήξει.

γ. Πάρτε τα ακόλουθα πρόσθετα αντικείμενα:
- Δοχείο με τουλάχιστον 150 ml νερού:
  - Είτε φρέσκο νερό της βρύσης είτε μη ανθρακούχο (φυσικό) μεταλλικό νερό
  - Το νερό πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου

- Χαρτομάντιλο για την απορρόφηση τυχόν περίσσιου νερού

Βήμα 1.2: Πλήρωση του απαιτούμενου όγκου νερού

Κάθε φορά που αρχίζετε μια νέα συσκευασία, χρησιμοποιήστε μόνο τα νέα υλικά που περιέχονται στην νέα συσκευασία.

α. Αποσυσκευάστε τη σύριγγα νερού.

β. Εμβυθίστε το άνοιγμα της σύριγγας νερού μέσα στο δοχείο με το νερό.
γ. Αναρροφήστε έναν όγκο πάνω από 50 ml.
Για να το κάνετε αυτό, τραβήξτε τη ράβδο του εμβόλου προς το μέρος σας και βεβαιωθείτε ότι το άνοιγμα της σύριγγας νερού παραμένει συνεχώς κάτω από την επιφάνεια του νερού. Αυτό θα αποφύγει την ύπαρξη φυσαλίδων αέρα στη σύριγγα.
δ. Βγάλτε τη σύριγγα από το νερό.

ε. Γυρίστε τη σύριγγα νερού με τέτοιον τρόπο ώστε το άνοιγμα να κοιτάζει προς τα πάνω.
→ Τυχόν φυσαλίδες αέρα θα μετακινηθούν στο επάνω μέρος όταν κρατάτε τη σύριγγα προς τα πάνω.
Κτυπήστε την ελαφρά με τα δάκτυλά σας για να μετακινήσετε περαιτέρω τυχόν φυσαλίδες αέρα προς το επάνω μέρος.

στ. Ωθήστε τη ράβδο του εμβόλου μέχρι ο επάνω δακτύλιος του εμβόλου να φτάσει στη σήμανση των 50 ml.
→ Όταν πιέζετε το έμβολο, μπορεί να εξέλθει νερό από το άκρο της σύριγγας νερού. Μπορείτε να σκουπίσετε αυτό το περίσσιο νερό με ένα χαρτομάντιλο.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Ο επάνω δακτύλιος του μαύρου εμβόλου **πρέπει να είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένος με τη σήμανση 50 ml** για να μπορέσει να επιτευχθεί η σωστή συγκέντρωση του εναιωρήματος.

ζ. Συνεχίστε να κρατάτε την σύριγγα νερού με το άνοιγμα της σύριγγας προς τα επάνω και ελέγξτε το νερό μέσα στη σύριγγα προσεκτικά:

- για τον σωστό όγκο,
- για φυσαλίδες αέρα.

Οι μικρές φυσαλίδες αέρα δεν είναι κρίσιμης σημασίας, αλλά μεγάλες φυσαλίδες αέρα είναι σημαντικές. Βλέπε παρακάτω για περισσότερες εξηγήσεις για το τι πρέπει να κάνετε.

η. **Εάν η σύριγγα δεν φορτωθεί σωστά ή περιέχει υπερβολικό αέρα:**

- Αδειάστε τη σύριγγα νερού
- Επαναλάβετε τα βήματα β. έως η.

Βήμα 1.3: Προσθήκη νερού στα κοκκία

α. Εάν τα κοκκία μέσα στη φιάλη φαίνονται σβολιασμένα:

- Κτυπήστε απαλά τη φιάλη με το χέρι σας.
- **Να είστε προσεκτικοί** καθώς η φιάλη είναι κατασκευασμένη από γυαλί.

β. Ξεβιδώστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά της φιάλης («πιέστε προς τα κάτω και περιστρέψτε αριστερόστροφα»).

γ. Τοποθετήστε τη γεμισμένη σύριγγα νερού στο επάνω χείλος του ανοίγματος της φιάλης

δ. Κρατήστε τη φιάλη σταθερά.
ε. Πιέστε τη ράβδο του εμβόλου προς τα κάτω αργά.
Ο πλήρης όγκος νερού πρέπει να μεταφερθεί στη φιάλη.
στ. Απορρίψτε τη σύριγγα νερού στα οικιακά απορρίμματα.

Βήμα 1.4: Τοποθέτηση του προσαρμογέα και ανάμειξη του πόσιμου εναιωρήματος

Ο προσαρμογέας χρησιμοποιείται για την πλήρωση της μπλε σύριγγας με εναιώρημα.

α. Αποσυσκευάστε τον προσαρμογέα φιάλης

β. Ωθήστε τον προσαρμογέα τελείως μέσα στον λαιμό της φιάλης

γ. Κλείστε τη φιάλη ερμητικά με το βιδωτό πώμα.

δ. Αναταράξτε τη φιάλη **απαλά** για **<u>τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα</u>**.

→ Αυτό σκοπό έχει την δημιουργία ενός καλά αναμεμειγμένου εναιωρήματος.

ε. Ελέγξτε εάν το εναιώρημα έχει αναμειχθεί πλήρως:

- χωρίς σβόλους
- χωρίς κατακάθι.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Για να διασφαλιστεί η σωστή δόση, το εναιώρημα **δεν** πρέπει να περιέχει καθόλου σβόλους ή κατακάθι.

στ. **Εάν υπάρχουν σβόλοι ή κατακάθι** επαναλάβετε τα βήματα δ. έως στ.

→ Όταν δεν απομένουν σβόλοι ή εναποθέσεις, το εναιώρημα είναι έτοιμο για χρήση.

Μην προσθέτετε επιπλέον νερό στη φιάλη.

Το εναιώρημα έχει διάρκεια ζωής 14 ημέρες, σε θερμοκρασία δωματίου.

ζ. Αναγράψτε την ημερομηνία λήξης του εναιωρήματος που μόλις προετοιμάστηκε στην ετικέτα της φιάλης

Ημερομηνία προετοιμασίας + 14 ημέρες

Το εικονόγραμμα που παρουσιάζεται αποτελεί μόνο ένα παράδειγμα.

2. Ρύθμιση της συνταγογραφημένης δόσης σε κάθε νέα μπλε σύριγγα

Για να αποφευχθεί η ελλιπής ή η υπερβολική χορήγηση, απαιτείται ακριβής δόση εναιωρήματος.
Πριν πάρετε την πρώτη δόση από την φιάλη, η εσώκλειστη μπλε σύριγγα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τη δόση που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό του παιδιού σας. Αυτή η πληροφορία βρίσκεται στην αποκλειστική για τον σκοπό αυτό περιοχή του κουτιού. Εάν δεν έχει εισαχθεί καμία πληροφορία εδώ, απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας ή στον φαρμακοποιό.
Αφού ρυθμιστεί η δόση, η ίδια μπλε σύριγγα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις χορηγήσεις από τη φιάλη του εναιωρήματος που προετοιμάστηκε στο βήμα 1.
Αφού η δόση ρυθμιστεί στην μπλε σύριγγα, δεν μπορεί να αλλάξει.

Η μπλε σύριγγα διαθέτει μια κλίμακα (ml).
Η κλίμακα της μπλε σύριγγας του 1 ml αρχίζει με 0,2 ml.
Τα σημάδια διαβαθμίσεων είναι σε προσαυξήσεις του 0,1 ml.

Σημείωση:
Μην αφαιρείτε την αποκολλούμενη ετικέτα μέχρι οι Οδηγίες χρήσης να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Η μπλε σύριγγα διαθέτει ένα **κόκκινο** κουμπί για τη ρύθμιση του όγκου. Αυτό το κουμπί αρχικά καλύπτεται από μια αποκολλούμενη ετικέτα.
Πιέζοντας το κόκκινο κουμπί ο όγκος της σύριγγας ρυθμίζεται, το οποίο μπορείτε να το κάνετε μία φορά.
Μην πιέσετε το **κόκκινο** κουμπί μέχρι οι Οδηγίες Χρήσης να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Μόλις πιεστεί το **κόκκινο** κουμπί, ο όγκος δεν μπορεί να προσαρμοστεί πλέον.

α. Ανασκοπήστε τη δόση που αναφέρεται στην αντίστοιχη περιοχή στο εξωτερικό του κουτιού.

β. **Εάν η πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη:**
Ζητήστε από τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας να την παρέχει.

γ. Κρατήστε την μπλε σύριγγα με το άνοιγμα να δείχνει προς τα πάνω

δ. Τραβήξτε τη ράβδο του εμβόλου **αργά** μέχρι το επάνω όριο να φτάσει στη σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.
→ Όταν μετακινείτε τη ράβδο του εμβόλου, μπορείτε να ακούσετε ένα «κλικ» για κάθε ρυθμιζόμενο βήμα όγκου.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Η επάνω άκρη του εμβόλου **πρέπει να είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένη** με τη σωστή σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.

Το εικονόγραμμα που παρουσιάζεται αποτελεί μόνο ένα παράδειγμα. Ο όγκος σας μπορεί να είναι διαφορετικός.
Να είστε προσεκτικοί, να μην τραβήξετε το έμβολο πέρα από τον όγκο που πρέπει να χορηγηθεί.
Να είστε προσεκτικοί, να μην πιέζετε την ετικέτα όταν τραβάτε το έμβολο.

ε. Αφαιρέστε την ετικέτα της μπλε σύριγγας **τελείως**.
→ Μπορείτε τώρα να δείτε το **κόκκινο** κουμπί για τη ρύθμιση του όγκου.
στ. Ελέγξτε την θέση του εμβόλου ξανά. Διασφαλίστε ότι η επάνω άκρη του εμβόλου είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένη με τη σωστή σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.
ζ. **Εάν η θέση του μπλε εμβόλου δεν αντιστοιχεί στον απαιτούμενο όγκο:**
Προσαρμόστε την ανάλογα

η. Εάν η θέση του μπλε εμβόλου ταιριάζει με τον επιθυμητό όγκο, πιέστε το **κόκκινο** κουμπί για να οριστικοποιήσετε τη ρύθμιση.
→ Η απαιτούμενη δόση έχει τώρα ρυθμιστεί.
→ Η πίεση του κόκκινου κουμπιού θα δώσει έναν ακόμα ήχο κλικ.
→ Ο ήχος κλικ δεν θα ακούγεται πλέον.

	Προειδοποιητικές πληροφορίες:

Εάν παρατηρήσετε ότι έχει επιλεχθεί λάθος δόση (το κόκκινο κουμπί έχει πιεστεί, όταν το έμβολο ήταν σε λάθος θέση), χρησιμοποιήστε την κατάλληλη εφεδρική μπλε σύριγγα. Επαναλάβετε τα βήματα α. έως η. με μια νέα μπλε σύριγγα.

θ. Ωθήστε το έμβολο προς τα επάνω στην μπλε σύριγγα όσο πάει.
→ Η μπλε σύριγγα μπορεί τώρα να χρησιμοποιηθεί.

3. Χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος

Ακολουθήστε τα βήματα που περιγράφονται παρακάτω για κάθε απαιτούμενη χορήγηση.

Βήμα 3.1: Ανάμειξη του πόσιμου εναιωρήματος

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Αφήστε το εναιώρημα να προσαρμοστεί σε θερμοκρασία δωματίου εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο.

α. **Απαλά** αναταράξτε τη φιάλη για **<u>τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα</u>** πριν από κάθε δόση.
→ Αυτό σκοπό έχει την δημιουργία ενός καλά αναμεμειγμένου εναιωρήματος.

β. Ελέγξτε εάν το εναιώρημα έχει αναμειχθεί πλήρως, δηλ.:
- χωρίς σβόλους
- χωρίς κατακάθι.

γ. **Εάν υπάρχουν σβόλοι ή κατακάθι:**
Επαναλάβετε τα βήματα α. και β.

δ. Η ανατάραξη μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό αφρού. Αφήστε τη φιάλη να ηρεμήσει μέχρι να διαλυθεί ο αφρός.

ε. Ξεβιδώστε το πώμα της φιάλης, αλλά κρατήστε τον προσαρμογέα στην κορυφή της φιάλης.

Σημείωση:
Το μεγαλύτερο άνοιγμα που είναι ορατό στον προσαρμογέα χρησιμοποιείται για τη σύνδεση της μπλε σύριγγας.
Η επιφάνεια του προσαρμογέα φιάλης πρέπει να είναι απαλλαγμένη από υγρό.

στ. **Εάν τυχόν υπάρχει υγρό επάνω στον προσαρμογέα:**
Αφαιρέστε το υγρό με ένα καθαρό χαρτομάντιλο

Βήμα 3.2: Αναρρόφηση της απαιτούμενης δόσης

α. Κρατήστε την φιάλη σε όρθια θέση. Εισάγετε την μπλε άκρη της σύριγγας **τελείως** μέσα στο μεγάλο άνοιγμα του προσαρμογέα

β. Αναποδογυρίστε τη φιάλη.
γ. Τραβήξτε την μπλε ράβδο του εμβόλου **αργά** μέχρι να σταματήσει (δηλ. μέχρι να φτάσει στη ρυθμισμένη δόση).

δ. Ελέγξτε προσεκτικά για αέρα μέσα στην μπλε σύριγγα.
Οι μικρότερες φυσαλίδες αέρα δεν είναι κρίσιμης σημασίας.

ε. **Εάν υπάρχουν μεγαλύτερες φυσαλίδες αέρα:**

- Επιστρέψτε το εναιώρημα στη φιάλη ωθώντας προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέσα στην μπλε σύριγγα όσο είναι δυνατόν.

Επαναλάβετε τα βήματα β. έως ε.στ. Επαναφέρετε τη φιάλη σε όρθια θέση.

ζ. Αφαιρέστε την μπλε σύριγγα **προσεκτικά** από τον προσαρμογέα

η. Κρατήστε την μπλε σύριγγα όρθια και ελέγξτε:

- ότι το άκρο της μπλε σύριγγας είναι γεμισμένο
- εάν έχει μεταφερθεί μέσα στην μπλε σύριγγα η σωστή δόση
- ότι δεν υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα.

θ. **Εάν υπάρχουν μεγαλύτερες φυσαλίδες αέρα ή αέρας στο άκρο:**

- Εισάγετε την άκρη της μπλε σύριγγας ξανά τελείως μέσα στο αντίστοιχο άνοιγμα του προσαρμογέα
- Επιστρέψτε το εναιώρημα στη φιάλη ωθώντας προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέσα στην μπλε σύριγγα μέχρι όσο πάει.
- Επαναλάβετε τα βήματα β. έως η, μέχρι να μην είναι ορατές μεγάλες φυσαλίδες.

ι. Κλείστε τη φιάλη με το βιδωτό πώμα.

Χορηγήστε το εναιώρημα αμέσως μετά την πλήρωση της μπλε σύριγγας (βήμα 3.3)

Βήμα 3.3: Χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης

α. Τοποθετήστε την μπλε σύριγγα μέσα στο στόμα του ασθενή.
β. Κατευθύνετε το άκρο επάνω στο μάγουλο για να επιτρέψετε την φυσική κατάποση.
γ. Ωθήστε τη ράβδο του εμβόλου προς τα κάτω **αργά** μέχρι το έμβολο να σταματήσει (η μπλε σύριγγα να είναι τελείως άδεια).
δ. Διασφαλίστε ότι ο ασθενής καταπίνει ολόκληρη τη δόση.

	Προειδοποιητικές πληροφορίες:

Ο ασθενής πρέπει να καταπιεί ολόκληρη τη δόση του φαρμάκου.
Εάν η επαναλαμβανόμενη δόση δεν καταποθεί πλήρως ή εάν ο ασθενής κάνει εμετό, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

ε. Ενθαρρύνετε τον ασθενή να πιει μία τυπική μερίδα υγρού.
- Για ένα βρέφος 6 μηνών, για παράδειγμα, αυτό μπορεί να είναι 20 ml.
- Αυτό μπορεί επίσης να είναι θηλασμός.

4. Καθαρισμός και φύλαξη

Η μπλε σύριγγα πρέπει να καθαρίζεται μετά από κάθε εφαρμογή.
Ακολουθήστε τα βήματα που παρατίθενται παρακάτω για να καθαρίσετε τη συσκευή. Συνολικά, είναι απαραίτητοι **τρεις** κύκλοι καθαρισμού για να διασφαλιστεί ο σωστός καθαρισμός.

Πριν ξεκινήσετε, θα χρειαστείτε τον ακόλουθο εξοπλισμό για το βήμα 4.1:
- Πάρτε δύο δοχεία (όπως φλιτζάνι ή μπολ)
  - το ένα δοχείο γεμάτο με πόσιμο νερό,
  - το άλλο δοχείο κενό

Βήμα 4.1: Καθαρισμός

α. Εμβυθίστε την άκρη της μπλε σύριγγας μέσα στο δοχείο με το νερό.
β. Αναρροφήστε νερό μέχρι η ράβδος του εμβόλου να σταματήσει.

γ. Αδειάστε την μπλε σύριγγα μέσα στο έτοιμο κενό δοχείο

δ. Επαναλάβετε τα βήματα α. έως γ. **επιπλέον δύο φορές**.
ε. Μετά τον καθαρισμό, ωθήστε προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέχρι να σταματήσει.
στ. Στεγνώστε την εξωτερική επιφάνεια της σύριγγας με ένα καθαρό χαρτομάντιλο

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

- Μην καθαρίζετε την μπλε σύριγγα σε πλυντήριο πιάτων.
- Ποτέ μη βράζετε την μπλε σύριγγα.

Βήμα 4.2: Φύλαξη

α. Φυλάσσετε την μπλε σύριγγα σε καθαρό και ξηρό μέρος μέχρι την επόμενη χρήση, π.χ. κρατήστε το Xarelto στο κουτί το οποίο σας δόθηκε
Φυλάσσετε μακριά από το ηλιακό φως.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Η μπλε σύριγγα **μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως και 14 ημέρες.**

β. Φυλάσσετε το εναιώρημα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Μην καταψύχετε το εναιώρημα.

Το προετοιμασμένο εναιώρημα είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 14 ημέρες (ημερομηνία προετοιμασίας συν 14 ημέρες).
Φυλάσσετε το Xarelto σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση

5. Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα, σύριγγες και προσαρμογέας πρέπει να απορρίπτονταισύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Καταστροφή/Δυσλειτουργία

Οποιαδήποτε σοβαρά συμβάντα που συμβαίνουν σε σχέση με το προϊόν θα πρέπει να αναφέρονται στον παρασκευαστή και στην αρμόδια αρχή στη χώρα σας.

Οδηγίες χρήσης

Οδηγίες χρήσης

Xarelto 1 mg/ml

Φιάλη με 5,25 g κοκκία για προετοιμασία πόσιμου εναιωρήματος
Δραστικό φαρμακευτικό συστατικό: Ριβαροξαμπάνη

Προετοιμασία και χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος (μείγμα κοκκίων-νερού)

Γλωσσάριο και σύμβολα

- Κοκκία: κόνις (παρέχεται στη φιάλη) η οποία περιέχει δραστικό φαρμακευτικό συστατικό
- Συσκευή μέτρησης (που αποκαλείται «σύριγγα νερού» στο κείμενο): Σύριγγα των 100 ml που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση και προσθήκη 100 ml νερού στη φιάλη που περιέχει τα κοκκία Xarelto.
- Εναιώρημα: μείγμα κοκκίων-νερού (για από του στόματος εφαρμογή)
- Μπλε σύριγγα: (δοσομετρική σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με μπλε έμβολο) για την αναρρόφηση και την από του στόματος χορήγηση του Xarelto.

Προσοχή: Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης για τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις.

Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης.

Φυλάσσετε μακριά από το ηλιακό φως

Προστατεύετε από την υγρασία

Παρασκευαστής

Ημερομηνία παρασκευής

Ημερομηνία λήξης

Αριθμός αναφοράς

Αριθμός παρτίδας

Για από στόματος χρήση μόνο

Μπλέ σύριγγα – για έναν ασθενή, πολλαπλών χρήσεων

Σύριγγα νερού – για μία μόνο χρήση και
να μην επαναχρησιμοποιείται

Μη χρησιμοποιείται τη συσκευασία αν
έχει καταστραφεί

Ιατρική συσκευή

CE Σήμα συμμόρφωσης

Πριν ξεκινήσετε

- Διαβάστε όλες τις παραγράφους των Οδηγιών χρήσης προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε το Xarelto για πρώτη φορά και πριν χορηγήσετε κάθε δόση.
- Παρακολουθήστε το εκπαιδευτικό βίντεο, στο οποίο έχετε πρόσβαση μέσω του QR κωδικού που βρίσκεται στην κάρτα ενημέρωσης ασθενούς που παρέχεται με αυτό το φάρμακο.
- Βεβαιωθείτε ότι κατανοείτε τις οδηγίες πριν ξεκινήσετε. Εάν όχι, καλέστε τον γιατρό σας.
- Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Xarelto παρέχονται στο Φύλλο οδηγιών χρήσης.

Περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάθε κουτί Xarelto περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

1 φιάλη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχει τα κοκκία Xarelto.

1 συσκευασμένη σύριγγα νερού (για μία χρήση μόνο)

1 συσκευασμένο προσαρμογέα φιάλης

2 συσκευασμένες μπλε σύριγγες των 5 ml

2 συσκευασμένες μπλε σύριγγες των 10

1 Οδηγίες χρήσης (το παρόν έγγραφο)

1 Φύλλο οδηγιών χρήσης
Παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το Xarelto.

1 Κάρτα Ενημέρωσης Ασθενούς
Σημαντικές πληροφορίες σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.
Ο ασθενής πρέπει να την έχει πάντα μαζί του και να την παρουσιάζει σε κάθε γιατρό ή οδοντίατρο πριν από τη θεραπεία

Προειδοποιητικές πληροφορίες:

Μην αποσυσκευάσετε τα επιμέρους στοιχεία μέχρι οι οδηγίες να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Μη χρησιμοποιήσετε το Xarelto εάν οποιαδήποτε από τα μέρη έχουν ανοιχτεί ή έχουν υποστεί ζημιά.
Μη χρησιμοποιήσετε το Xarelto μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Χρησιμοποιείτε **μόνο** μη ανθρακούχο πόσιμο νερό για να προετοιμάσετε το εναιώρημα, για να αποφύγετε τις φυσαλίδες. Αυτό σημαίνει ότι μπορείτε να χρησιμοποιήσετε:
  - φρέσκο νερό της βρύσης ή
  - μη ανθρακούχο (φυσικό) μεταλλικό νερό
- Είναι πολύ σημαντικό να προστίθεται η ακριβής ποσότητα νερού στα κοκκία μέσα στη φιάλη προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή συγκέντρωση του Xarelto.
  - Χρησιμοποιήστε τη σύριγγα νερού για τη μέτρηση 100 ml νερού, βλέπε παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες.
  - Μετρήστε την ποσότητα νερού που θα προστεθεί στη φιάλη πολύ προσεκτικά.
- Μετά την προετοιμασία, το εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες, εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.
  Βεβαιωθείτε ότι έχετε γράψει την ημερομηνία λήξης του εναιωρήματος (ημερομηνία παρασκευής συν 14 ημέρες) στην αποκλειστική για τον σκοπό αυτό περιοχή στην ετικέτα της φιάλης.
- **Μη** φυλάσσετε το εναιώρημα σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. **Μην** καταψύχετε.
  Εάν το εναιώρημα έχει φυλαχθεί στο ψυγείο, αφήστε το εναιώρημα να προσαρμοστεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν αναρροφήσετε τη σχετική δόση.
- Αναταράξτε το εναιώρημα για την προετοιμασία και **για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα**
- Αναταράξτε το εναιώρημα **για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα** πριν από κάθε χορήγηση.
- Είναι πολύ σημαντικό να χορηγείται ο συνταγογραφημένος όγκος δόσης του Xarelto.
  - Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε τη συνταγογραφημένη δόση και τη συχνότητα χορήγησης. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν γνωρίζετε την συνταγογραφημένη δόση και τη συχνότητα.
  - Ρυθμίστε προσεκτικά την μπλε σύριγγα σύμφωνα με τον συνταγογραφημένο όγκο.
  - Χορηγήστε τη συνταγογραφημένη δόση χρησιμοποιώντας την μπλε. Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού για το πόσο συχνά μέσα στην ημέρα πρέπει να λαμβάνεται την συνταγογραφημένη δόση.
  - Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στην μπλε σύριγγα πριν τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος.

- Εάν το παιδί σας επανειλημμένα δεν παίρνει όλη την απαιτούμενη δόση ή φτύνει κάποια ποσότητα, καλέστε τον γιατρό του παιδιού σας για να μάθετε τι να κάνετε.
- Μεταξύ των χορηγήσεων, φυλάσσετε το πόσιμο εναιώρημα σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Φυλάξτε τις Οδηγίες χρήσης έτσι ώστε να μπορείτε να ανατρέξετε σε αυτές αργότερα κατά τη διάρκεια της χρήσης του Xarelto.

Χρήση του Xarelto

- Το εναιώρημα Xarelto προορίζεται για από στόματος χρήση μόνο.
- Ο όγκος και η συχνότητα χορήγησης του Xarelto εξαρτώνται από το βάρος του παιδιού σας, επομένως θα αλλάζει με την πάροδο του χρόνου εάν το παιδί σας λάβει Xarelto για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
  - Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας πει τον σωστό όγκο δόσης και τη συχνότητα χορήγησης.
  - **Μην αλλάζετε την δόση από μόνοι σας.**
  - **Πάντοτε** να χρησιμοποιείτε τον όγκο που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό του παιδιού σας και να έχετε τη σωστή δοσολογία και συχνότητα χορήγησης γραμμένη στην καθορισμένη περιοχή στο εξωτερικό του κουτιού.
    Εάν δεν είναι γραμμένη στην καθορισμένη περιοχή, ζητήστε από τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό να παρέχει τις σχετικές πληροφορίες.
- Ακολουθήστε τις λεπτομερείς Οδηγίες χρήσης που δίνονται στα κεφάλαια παρακάτω. Φροντίστε να συμμορφώνεστε με τις οδηγίες όσον αφορά τη χορήγηση (δείτε το Φύλλο Οδηγιών)

1. Προετοιμασία του πόσιμου εναιωρήματος

Βήμα 1.1: Προετοιμασία – Ετοιμαστείτε

Η προετοιμασία του εναιωρήματος γίνεται μία φορά με κάθε νέα συσκευασία.
Πριν την προετοιμασία του εναιωρήματος:

α. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και στην συνέχεια στεγνώστε τα.

β. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην επισήμανση που παρέχεται στο κουτί.
Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν το φάρμακο έχει λήξει.

γ. Πάρτε τα ακόλουθα πρόσθετα αντικείμενα:

- Δοχείο με τουλάχιστον 150 ml νερού:
  - Είτε φρέσκο νερό της βρύσης είτε μη ανθρακούχο μεταλλικό νερό
  - Το νερό πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου
- Χαρτομάντιλο για την απορρόφηση τυχόν περίσσιου νερού

Βήμα 1.2: Πλήρωση του απαιτούμενου όγκου νερού

Κάθε φορά που αρχίζετε μια νέα συσκευασία, χρησιμοποιήστε μόνο τα νέα υλικά που περιέχει η νέα συσκευασία.

α. Αποσυσκευάστε τη σύριγγα νερού.

β. Εμβυθίστε το άνοιγμα της σύριγγας νερού μέσα στο δοχείο με το νερό.
γ. Αναρροφήστε έναν όγκο πάνω από 100 ml. Για να το κάνετε αυτό, τραβήξτε τη ράβδο του εμβόλου προς το μέρος σας, και βεβαιωθείτε ότι το άνοιγμα της σύριγγας νερού παραμένει συνεχώς κάτω από την επιφάνεια του νερού. Έτσι θα αποφευχθεί την ύπαρξη φυσαλίδων αέρα στη σύριγγα.
δ. Βγάλτε τη σύριγγα από το νερό.

στ. Γυρίστε τη σύριγγα νερού με τέτοιον τρόπο ώστε το άνοιγμα να κοιτάζει προς τα πάνω.
→ Τυχόν φυσαλίδες αέρα θα μετακινηθούν στο επάνω μέρος όταν κρατάτε τη σύριγγα προς τα πάνω.
Κτυπήστε την ελαφρά με τα δάκτυλά σας για να μετακινήσετε περαιτέρω τυχόν φυσαλίδες αέρα προς το επάνω μέρος.

ζ. Ωθήστε τη ράβδο του εμβόλου μέχρι ο επάνω δακτύλιος του εμβόλου να φτάσει στη σήμανση των 100 ml.

→ Όταν πιέζετε το έμβολο, μπορεί να εξέλθει νερό από το άκρο της σύριγγας νερού. Μπορείτε να σκουπίσετε αυτό το περίσσιο νερό με ένα χαρτομάντιλο.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Ο επάνω δακτύλιος του μαύρου εμβόλου **πρέπει να είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένος με τη σήμανση 100 ml** για να μπορέσει να επιτευχθεί η σωστή συγκέντρωση του εναιωρήματος.

η. Συνεχίστε να κρατάτε την σύριγγα νερού με το άνοιγμα της σύριγγας προς τα επάνω και ελέγξτε το νερό μέσα στη σύριγγα προσεκτικά:

- για τον σωστό όγκο,
- για φυσαλίδες αέρα.

Οι μικρές φυσαλίδες αέρα δεν είναι κρίσιμης σημασίας, αλλά μεγάλες φυσαλίδες είναι κρίμισης σημασίας. Βλέπε παρακάτω για περισσότερες εξηγήσεις για το τι πρέπει να κάνετε.

θ. **Εάν η σύριγγα δεν φορτωθεί σωστά ή περιέχει υπερβολικό αέρα:**

- Αδειάστε τη σύριγγα νερού.
- Επαναλάβετε τα βήματα β. έως η.

Βήμα 1.3: Προσθήκη νερού στα κοκκία

α. **Εάν τα κοκκία μέσα στη φιάλη φαίνονται σβολιασμένα:**

- Κτυπήστε απαλά τη φιάλη με το χέρι σας.
- **Να είστε προσεκτικοί** καθώς η φιάλη είναι κατασκευασμένη από γυαλί.

β. Ξεβιδώστε το πώμα ασφαλείας για παιδιά της φιάλης (πιέστε προς τα κάτω και περιστρέψτε αριστερόστροφα).

γ. Τοποθετήστε τη γεμισμένη σύριγγα νερού στο επάνω χείλος του ανοίγματος της φιάλης

δ. Κρατήστε τη φιάλη σταθερά.
ε. Πιέστε τη ράβδο του εμβόλου προς τα κάτω αργά.
Ο πλήρης όγκος νερού πρέπει να μεταφερθεί στη φιάλη.
στ. Απορρίψτε τη σύριγγα νερού στα οικιακά απορρίμματα.

Βήμα 1.4: Τοποθέτηση του προσαρμογέα και ανάμειξη του πόσιμου εναιωρήματος

Ο προσαρμογέας χρησιμοποιείται για την πλήρωση της μπλε σύριγγας με εναιώρημα.

α. Αποσυσκευάστε τον προσαρμογέα φιάλης

β. Ωθήστε τον προσαρμογέα τελείως μέσα στον λαιμό της φιάλης

γ. Κλείστε τη φιάλη ερμητικά με το βιδωτό πώμα.

δ. Αναταράξτε τη φιάλη **απαλά** για **<u>τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα</u>**.

→ Αυτό σκοπό έχει την δημιουργία ενός καλά αναμεμειγμένου εναιωρήματος.

ε. Ελέγξτε εάν το εναιώρημα έχει αναμειχθεί πλήρως:

- χωρίς σβόλους
- χωρίς κατακάθι.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Για να διασφαλιστεί η σωστή δόση, το εναιώρημα **δεν** πρέπει να περιέχει καθόλου σβόλους ή κατακάθι.

στ. **Εάν υπάρχουν σβόλοι ή κατακάθι** επαναλάβετε τα βήματα δ. έως στ.

→ Όταν δεν απομένουν σβόλοι ή εναποθέσεις, το εναιώρημα είναι έτοιμο για χρήση.

Μην προσθέτετε επιπλέον νερό στη φιάλη.

Το εναιώρημα έχει διάρκεια ζωής 14 ημέρες, σε θερμοκρασία δωματίου.

ζ. Αναγράψτε την ημερομηνία λήξης του εναιωρήματος που μόλις προετοιμάστηκε στην ετικέτα της φιάλης

Ημερομηνία προετοιμασίας + 14 ημέρες

Το εικονόγραμμα που παρουσιάζεται αποτελεί μόνο ένα παράδειγμα.

2. Ρύθμιση της συνταγογραφημένης δόσης σε κάθε νέα μπλε σύριγγα

Για να αποφευχθεί η ελλιπής ή η υπερβολική χορήγηση, απαιτείται ακριβής δόση εναιωρήματος.
Πριν πάρετε την πρώτη δόση από την φιάλη, η εσώκλειστη μπλε σύριγγα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τη δόση που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό του παιδιού σας. Αυτή η πληροφορία βρίσκεται στην αποκλειστική για τον σκοπό αυτό περιοχή του κουτιού. Εάν δεν έχει εισαχθεί καμία πληροφορία εδώ, απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας ή στον φαρμακοποιό.
Αφού ρυθμιστεί η δόση, η ίδια μπλε σύριγγα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις χορηγήσεις από τη φιάλη του εναιωρήματος που προετοιμάστηκε στο βήμα 1.
Αφού η δόση ρυθμιστεί στην μπλε σύριγγα, δεν μπορεί να αλλάξει.

Βήμα 2.1: Επιλογή της κατάλληλης μπλε σύριγγας

Σε αυτήν τη συσκευασία περιλαμβάνονται δοσομετρικές συσκευές με διαφορετικές χωρητικότητες:

μπλε σύριγγες των 5 ml για δόσεις από **1 ml έως 5 ml**

μπλε σύριγγες των 10 ml για δόσεις από **5 ml έως 10 ml**

α. Επιλέξτε την κατάλληλη μπλε σύριγγα με βάση τη δόση που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό του παιδιού σας.
Οι άλλες μπλε σύριγγες δεν χρειάζονται.
β. Αποσυσκευάστε τη μπλε σύριγγα.
Σημείωση:
Μην αφαιρείτε την αποκολλούμενη ετικέτα μέχρι οι Οδηγίες χρήσης να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Η μπλε σύριγγα διαθέτει ένα **κόκκινο** κουμπί για τη ρύθμιση του όγκου. Αυτό το κουμπί αρχικά καλύπτεται από μια αποκολλούμενη ετικέτα.
Πιέζοντας το κόκκινο κουμπί ο όγκος της σύριγγας ρυθμίζεται, το οποίο μπορείτε να το κάνετε μία φορά.
Μην πιέσετε το **κόκκινο** κουμπί μέχρι οι Οδηγίες Χρήσης να σας προτρέψουν να το πράξετε.
Μόλις πιεστεί το **κόκκινο** κουμπί, ο όγκος δεν μπορεί να προσαρμοστεί πλέον.

Βήμα 2.2: Ρύθμιση της απαιτούμενης δόσης σε μια νέα μπλε σύριγγα
Η μπλε σύριγγα διαθέτει μια κλίμακα (ml).
Η κλίμακα της μπλε σύριγγας των 5 ml αρχίζει με 1 ml. Τα σημάδια διαβαθμίσεων είναι σε προσαυξήσεις των 0,2 ml.
Η κλίμακα της μπλε σύριγγας των 10 ml αρχίζει με 2 ml. Τα σημάδια διαβαθμίσεων είναι σε προσαυξήσεις των 0,5 ml.

α. Ανασκοπήστε τη δόση που αναφέρεται στην αντίστοιχη περιοχή στο εξωτερικό του κουτιού.
Σημείωση:
Χρησιμοποιήστε την μπλε σύριγγα των 10 ml για συνταγογραφημένες δόσεις μεγαλύτερες των 10 ml ως εξής:
Δόση των 15 ml: 2 x 7,5 ml μπλε σύριγγα

β. **Εάν η πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη:**
Ζητήστε από τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας να την

παρέχει.

γ. Κρατήστε την μπλε σύριγγα με το άνοιγμα να δείχνει προς τα πάνω

δ. Τραβήξτε τη ράβδο του εμβόλου **αργά** μέχρι το επάνω όριο να φτάσει στη σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.

→ Όταν μετακινείτε τη ράβδο του εμβόλου, μπορείτε να ακούσετε ένα «κλικ» για κάθε ρυθμιζόμενο βήμα όγκου.

Προειδοποιητικές πληροφορίες:

Η επάνω άκρη του εμβόλου **πρέπει να είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένη** με τη σωστή σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.

Το εικονόγραμμα που παρουσιάζεται αποτελεί μόνο ένα παράδειγμα. Ο όγκος σας μπορεί να είναι διαφορετικός.
Να είστε προσεκτικοί, να μην τραβήξετε το έμβολο πέρα από τον όγκο που πρέπει να χορηγηθεί.
Να είστε προσεκτικοί, να μην πιέζετε την ετικέτα όταν τραβάτε το έμβολο.

ε. Αφαιρέστε την ετικέτα της μπλε σύριγγας **τελείως**.

→ Μπορείτε τώρα να δείτε το **κόκκινο** κουμπί για τη ρύθμιση του όγκου.

στ. Ελέγξτε την θέση του εμβόλου ξανά. Διασφαλίστε ότι η επάνω άκρη του εμβόλου είναι ακριβώς ευθυγραμμισμένη με τη σωστή σήμανση του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.

ζ. **Εάν η θέση του μπλε εμβόλου δεν αντιστοιχεί στον απαιτούμενο όγκο:**
Προσαρμόστε την ανάλογα

η. Εάν η θέση του μπλε εμβόλου ταιριάζει με τον επιθυμητό όγκο, πιέστε το **κόκκινο** κουμπί για να οριστικοποιήσετε τη ρύθμιση.

→ Η απαιτούμενη δόση έχει τώρα ρυθμιστεί.

→ Η πίεση του κόκκινου κουμπιού θα δώσει έναν ακόμα ήχο κλικ.

→ Ο ήχος κλικ δεν θα ακούγεται πλέον.

Προειδοποιητικές πληροφορίες:

Εάν παρατηρήσετε ότι έχει επιλεχθεί λάθος δόση (το κόκκινο κουμπί έχει πιεστεί, όταν το έμβολο ήταν σε λάθος θέση), χρησιμοποιήστε την κατάλληλη εφεδρική μπλε σύριγγα. Επαναλάβετε τα βήματα α. έως η. με μια νέα μπλε σύριγγα.

θ. Ωθήστε το έμβολο προς τα επάνω στην μπλε σύριγγα όσο πάει.
→ Η μπλε σύριγγα μπορεί τώρα να χρησιμοποιηθεί.

3. Χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος

Ακολουθήστε τα βήματα που περιγράφονται παρακάτω για κάθε απαιτούμενη χορήγηση.

Βήμα 3.1: Ανάμειξη του πόσιμου εναιωρήματος

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**
Αφήστε το εναιώρημα να προσαρμοστεί σε θερμοκρασία δωματίου εάν έχει φυλαχθεί στο ψυγείο.	

α. **Απαλά** αναταράξτε τη φιάλη για **<u>τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα</u>** πριν από κάθε δόση.
→ Αυτό σκοπό έχει την δημιουργία ενός καλά αναμεμειγμένου εναιωρήματος.

β. Ελέγξτε εάν το εναιώρημα έχει αναμειχθεί πλήρως, δηλ.:
- χωρίς σβόλους
- χωρίς κατακάθι.

γ. **Εάν υπάρχουν σβόλοι ή κατακάθι:**
Επαναλάβετε τα βήματα α. και β.

δ. Η ανατάραξη μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό αφρού. Αφήστε τη φιάλη να ηρεμήσει μέχρι να διαλυθεί ο αφρός.

ε. Ξεβιδώστε το πώμα της φιάλης, αλλά κρατήστε τον προσαρμογέα στην κορυφή της φιάλης.

Σημείωση:

Το μεγαλύτερο άνοιγμα που είναι ορατό στον προσαρμογέα χρησιμοποιείται για τη σύνδεση της μπλε σύριγγας.

Η επιφάνεια του προσαρμογέα φιάλης πρέπει να είναι απαλλαγμένη από υγρό.

στ. **Εάν τυχόν υπάρχει υγρό επάνω στον προσαρμογέα:** Αφαιρέστε το υγρό με ένα καθαρό χαρτομάντιλο

Βήμα 3.2: Αναρρόφηση της απαιτούμενης δόσης

α. Κρατήστε την φιάλη σε όρθια θέση. Εισάγετε την άκρη της μπλε σύριγγας **τελείως** μέσα στο μεγάλο άνοιγμα του προσαρμογέα

β. Αναποδογυρίστε τη φιάλη.
γ. Τραβήξτε την μπλε ράβδο του εμβόλου **αργά** μέχρι να σταματήσει (δηλ. μέχρι να φτάσει στη ρυθμισμένη δόση).

δ. Ελέγξτε προσεκτικά για αέρα μέσα στην μπλε σύριγγα.
Οι μικρότερες φυσαλίδες αέρα δεν είναι κρίσιμης σημασίας.

ε. **Εάν υπάρχουν μεγαλύτερες φυσαλίδες αέρα:**

- Επιστρέψτε το εναιώρημα στη φιάλη ωθώντας προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέσα στην μπλε σύριγγα όσο είναι δυνατόν.
- Επαναλάβετε τα βήματα β. έως ε.

στ. Επαναφέρετε τη φιάλη σε όρθια θέση.
ζ. Αφαιρέστε την μπλε σύριγγα **προσεκτικά** από τον προσαρμογέα

η. Κρατήστε την μπλε σύριγγα όρθια και ελέγξτε:

- ότι το άκρο της μπλε σύριγγας είναι γεμισμένο
- εάν έχει μεταφερθεί μέσα στην μπλε σύριγγα η σωστή δόση
- ότι δεν υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα.

θ. **Εάν υπάρχουν μεγαλύτερες φυσαλίδες αέρα ή αέρας στο άκρο:**

- Εισάγετε την άκρη της μπλε σύριγγας τελείως ξανά μέσα στο μεγάλο άνοιγμα του προσαρμογέα
- Επιστρέψτε το εναιώρημα στη φιάλη ωθώντας προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέσα στην μπλε σύριγγα μέχρι όσο πάει.
- Επαναλάβετε τα βήματα β. έως η. μέχρι να μην είναι ορατές μεγάλες φυσαλίδες.

ι. Κλείστε τη φιάλη με το βιδωτό πώμα.
Χορηγήστε το εναιώρημα αμέσως μετά την πλήρωση της μπλε σύριγγας (βήμα 3.3)

Βήμα 3.3: Χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης

α. Τοποθετήστε την μπλε σύριγγα μέσα στο στόμα του ασθενή.
β. Κατευθύνετε το άκρο επάνω στο μάγουλο για να επιτρέψετε την φυσική κατάποση.
γ. Ωθήστε τη ράβδο του εμβόλου προς τα κάτω **αργά** μέχρι το έμβολο να σταματήσει (η μπλε σύριγγα να είναι τελείως άδεια).
δ. Διασφαλίστε ότι ο ασθενής καταπίνει ολόκληρη τη δόση.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Ο ασθενής πρέπει να καταπιεί ολόκληρη τη δόση του φαρμάκου.
Εάν η επαναλαμβανομενη δόση δεν καταποθεί πλήρως ή εάν ο ασθενής κάνει εμετό, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

ε. Ενθαρρύνετε τον ασθενή να πιει μία τυπική μερίδα υγρού.
- Για ένα βρέφος 6 μηνών, για παράδειγμα, αυτό μπορεί να είναι 20 ml.
- Αυτό μπορεί επίσης να είναι θηλασμός.
- Για έναν έφηβο, μπορεί να είναι ένας όγκος έως 240 ml.

4. Καθαρισμός και φύλαξη

Η μπλε σύριγγα πρέπει να καθαρίζεται μετά από κάθε εφαρμογή.
Ακολουθήστε τα βήματα που παρατίθενται παρακάτω για να καθαρίσετε τη συσκευή. Συνολικά, είναι απαραίτητοι **τρεις** κύκλοι καθαρισμού για να διασφαλιστεί ο σωστός καθαρισμός.

Πριν ξεκινήσετε, θα χρειαστείτε τον ακόλουθο εξοπλισμό για το βήμα 4.1:
- Πάρτε δύο δοχεία (όπως φλιτζάνι ή μπολ)
  - το ένα δοχείο γεμάτο με πόσιμο νερό,
  - το άλλο δοχείο κενό

Βήμα 4.1: Καθαρισμός

α. Εμβυθίστε την άκρη της μπλε σύριγγας μέσα στο δοχείο με το νερό.
β. Αναρροφήστε νερό μέχρι η ράβδος του εμβόλου να σταματήσει.

γ. Αδειάστε την μπλε σύριγγα μέσα στο έτοιμο κενό δοχείο

δ. Επαναλάβετε τα βήματα α. έως γ. **επιπλέον δύο φορές**.
ε. Μετά τον καθαρισμό, ωθήστε προς τα εμπρός τη ράβδο του εμβόλου μέχρι να σταματήσει.
στ. Στεγνώστε την εξωτερική επιφάνεια της σύριγγας με ένα καθαρό χαρτομάντιλο

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

- Μην καθαρίζετε την μπλε σύριγγα σε πλυντήριο πιάτων.
- Ποτέ μη βράζετε την μπλε σύριγγα.

Βήμα 4.2: Φύλαξη

α. Φυλάσσετε την μπλε σύριγγα σε καθαρό και ξηρό μέρος μέχρι την επόμενη χρήση, π.χ. κρατήστε το Xarelto στο κουτί το οποίο σας δόθηκε.
Φυλάσσετε μακριά από το ηλιακό φως.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Η μπλε σύριγγα **μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως και 14 ημέρες.**

β. Φυλάσσετε το εναιώρημα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

⚠	**Προειδοποιητικές πληροφορίες:**

Μην καταψύχετε το εναιώρημα.

Το προετοιμασμένο εναιώρημα είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 14 ημέρες (ημερομηνία προετοιμασίας συν 14 ημέρες).
Φυλάσσετε το Xarelto σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Φυλάσσετε σε όρθια θέση

5. Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα, σύριγγες και προσαρμογέας πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Καταστροφή/Δυσλειτουργία

Οποιαδήποτε σοβαρά συμβάντα που συμβαίνουν σε σχέση με το προϊόν θα πρέπει να αναφέρονται στον παρασκευαστή και στην αρμόδια αρχή στη χώρα σας.