I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg rivaroxaban filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag
27,90 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Világossárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL4” dombornyomással, másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rivaroxaban Accord csak acetilszalicilsavval (ASA) vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva az atherothromboticus események megelőzésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik emelkedett cardialis biomarker szintekkel társult akut coronaria szindrómán (ACS) estek át (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

A Rivaroxaban Accord acetilszalicilsavval (ASA) együtt alkalmazva az atherothromboticus események megelőzésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) vagy tünetekkel járó perifériás artériás betegségben (peripheral artery disease, PAD) szenvednek, és akiknél az ischaemiás események kockázata magas.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
A javasolt adag naponta kétszer 2,5 mg.

- *ACS*

A naponta kétszer 2,5 mg Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeknek napi 75–100 mg ASA-t, illetve a napi 75 mg klopidogrél vagy a tiklopidin szokásosos napi adagja mellett 75–100 mg ASA-t is szedniük kell.

Az adott betegnél rendszeresen értékelni kell a terápiát, mérlegelve az ischaemiás események kockázatát a vérzéses kockázattal. A kezelés 12 hónapon túli meghosszabbításáról a betegeknél egyénenként kell dönteni, mivel a 24 hónapig terjedő kezelésről szerzett tapasztalatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

A rivaroxaban-kezelést az ACS esemény stabilizálása után (ideértve a revascularisatiós eljárásokat is) a lehető leghamarabb meg kell kezdeni, legkorábban 24 órával a kórházi felvételt követően, és amikor a parenterális antikoaguláns kezelést hagyományosan elhagynák.

- *CAD/PAD*

A naponta kétszer 2,5 mg Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeknek 75–100 mg-os napi adagban ASA-t is kell szedniük.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tünetekkel járó PAD miatt sikeres revascularisatiós eljárást (műtéti vagy endovascularis, beleértve a hibrid eljárásokat is) végeztek az alsó végtagon, a kezelést nem szabad elkezdeni addig, amíg a haemostasis be nem áll (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartamát mindegy egyes betegnél a rendszeres időközönként végzett értékelések alapján kell meghatározni, és mérlegelni kell a thromboticus események kockázatát a vérzés kockázatával szemben.

- *ACS, CAD/PAD*

Thrombocytaaggregáció-gátló terápiával történő együttes alkalmazás
Azoknál a betegeknél, akiknél akut thromboticus esemény vagy vascularis beavatkozás zajlik, ami miatt kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápiában kell részesülniük, a naponta kétszer 2,5 mg Rivaroxaban Accord folytatását felül kell vizsgálni az esemény, illetve a beavatkozás típusától, valamint a thrombocytaaggregáció-gátló kezeléstől függően.

A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápia mellett az alábbi esetekben vizsgálták:
- nemrégiben alkalmazott ACS és ASA plusz klopidogrel/tiklopidin kombináció alkalmazás során (lásd 4.1 pont), valamint
- tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisatiós eljárás és ASA, és szükség esetén rövid távú klopidogrel alkalmazása során (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kimaradt adag
Ha kimaradt egy adag, a betegnek a javaslat szerinti szokásos adaggal kell folytatni a gyógyszerbevételt a következő tervezett időpontban. Nem szabad kétszeres adagot bevenni a kimaradt adag pótlására.

Átállás K-vitamin antagonistáról (KVA) rivaroxabanra
A KVA-ról rivaroxabanra történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett nemzetközi normalizált arányt (INR) lehetett mérni a rivaroxaban bevétele után. Az INR nem alkalmas a rivaroxaban antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás rivaroxabanról K-vitamin antagonistára (KVA)
Rivaroxabanról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás veszélye. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.
A rivaroxabanról KVA-ra átálló betegeknél a rivaroxabant és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz.

Az átállási időszak első két napján a KVA hagyományos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a rivaroxabant és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag rivaroxaban bevételétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag rivaroxaban bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról rivaroxabanra
Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a rivaroxaban-kezelést 0-2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdeni, mielőtt a következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparin) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás rivaroxabanról parenterális antikoagulánsra
A parenterális antikoaguláns első adagját a rivaroxaban következő adagja bevételének időpontjában kell beadni.

Speciális betegpopulációk
Vesekárosodás
A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló, korlátozott számú klinikai adat azt jelzi, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Accord-ot az ilyen betegek esetében óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) vagy közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
A Rivaroxaban Accord ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Időskorú betegek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 4.4 és 5.2 pont)
A vérzés kockázata fokozódik az életkor előrehaladtával (lásd 4.4 pont).

Testsúly
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 4.4 és 5.2 pont)

Nemi különbségek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát 0 - 18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Rivaroxaban Accord alkalmazása ezért 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Porrá tört tabletta
Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Accord tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható.
A porrá tört tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), kis molekulatömegű heparinok (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán-etexilát, apixaban stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Együttes adagolás thrombocytagátlókkal az ACS kezelés során a korábban stroke-ot vagy transiens ischaemiás attackot (TIA) elszenvedett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Együttes adagolás ASA-val CAD/PAD–ben korábban vérzéses vagy lacunaris stroke-on vagy egy hónapon belül bármilyen típusú stroke-on átesett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeket is (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban hatásosságát és biztonságosságát ACS-ben szenvedő betegeknél thrombocytaaggregáció-gátló hatóanyagokkal, csak ASA-val, illetve ASA plusz klopidrogrél/tiklopidin kombinációval történő együttes alkalmazás során vizsgálták.
Az ischaemiás események tekintetében nagy kockázatnak kitett, CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél a naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban hatásosságát és biztonságosságát ASA-val kombinációban vizsgálták.

Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisatiós eljárást követően a naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban hatásosságát és biztonságosságát thrombocytaaggregációgátló hatóanyagokkal, ASA-monoterápia, illetve ASA plusz rövid távú

klopidrogrél kombinációval történő együttes alkalmazás során vizsgálták. Amennyiben szükség van rá, a klopidogrellel végzett kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápiának rövid ideig kell tartania; a hosszú távú kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápiát kerülni kell (lásd 5.1 pont).

Más thrombocytaaggregáció-gátló szerekkel, például prazugrellel vagy ticagrelorral történő együttes alkalmazását nem vizsgálták, így az nem ajánlott.

A kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt.

Vérzés kockázata
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Accord alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban- kezelés során, ha az egyszeres vagy kettős antithrombocyta kezelés mellett alkalmazták. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezért a rivaroxaban kettős antithrombocyta kezeléssel kombinációban történő alkalmazása az ismerten magasabb vérzési kockázattal rendelkező betegeknél egyensúlyban kell legyen az atherothromboticus események megelőzéséből származó előnyökkel. Ezenfelül ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont).
A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Bár a rivaroxaban-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxaban-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxaban-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a rivaroxaban plazmaszintje jelentősen emelkedett (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Accord-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15-29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont). Olyan közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance-érték 30 – 49 ml/perc között), akik egyidejűleg a rivaroxaban plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak, a rivaroxaban óvatosan alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV

proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteineket (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik (átlagosan 2,6-szeresére) a rivaroxaban plazmakoncentrációját, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA), és a thrombocytaaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor- és bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 és 5.1 pont).

A rivaroxabannal és thrombocytaaggregáció-gátló szerekkel kezelt betegek csak akkor kaphatnak egyidejű NSAID-kezelést, ha az előny meghaladja a vérzés kockázatát.

Egyéb vérzéses kockázati faktorok
A rivaroxaban alkalmazása – az egyéb antithrombotikus gyógyszerekhez hasonlóan – nem javasolt a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:
- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy az anamnésisben szereplő tüdővérzés.

ACS-ben és CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél elővigyázatossággal alkalmazandó:
- 75 éves életkor felett, ha csak ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel egyidejűleg alkalmazzák. A kezelés előnyeit és kockázatait rendszeresen értékelni kell az adott betegnél.
- alacsonyabb testtömeg (60 kg alatt) esetén, ha csak ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel egyidejűleg alkalmazzák.
- CAD-ban szenvedő betegeknél, súlyos tünetekkel járó szívelégtelenséggel. A vizsgálati adatok azt mutatják, hogy ezen betegek rivaroxaban-kezelése kevesebb előnnyel jár (lásd 5.1 pont).

Daganatos betegek
A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antitrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxaban-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.
Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxaban alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek
A rivaroxaban nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknél, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak

alátámasztására, hogy a rivaroxaban megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Accord-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Korábban stroke-on és/vagy TIA-n átesett betegek

ACS-ben szenvedő betegek
A rivaroxaban 2,5 mg ellenjavallt az ACS kezelésére olyan betegek esetében, akik korábban stroke-ot vagy TIA-t szenvedtek el (lásd 4.3 pont). Kevés olyan ACS-ben szenvedő beteget vizsgáltak, akiknek a kórelőzményében stroke vagy TIA szerepelt, de a hatásossággal kapcsolatos korlátozott adatok azt jelzik, hogy az ilyen betegeknek nem származik előnye a kezelésből.

CAD/PAD-ben szenvedő betegek
Korábban vérzéses vagy lacunaris stroke-on vagy az előző egy hónapon belül ischaemiás, nem lacunaris stroke-on átesett, CAD/PAD-ben szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.3 pont).
Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisatiós eljáráson átesett és korábban stroke-ot vagy TIA-t elszenvedő betegeket nem vizsgáltak. A Rivaroxaban 2,5 mg alkalmazását kerülni kell az ilyen, kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápiában részesülő betegeknél.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxaban nem javasoltak olyan thrombosison átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin anatagonista kezeléshez képest.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció
Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának veszélye, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet. Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat a 2,5 mg-os rivaroxaban és thrombocytaaggregáció-gátló szerek alkalmazásával kapcsolatban. A thrombocytaaggregáció-gátlók alkalmazását a gyártók alkalmazási előírásának megfelelően kell elhagyni.
A rivaroxaban és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxaban farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxaban antikoaguláns hatása alacsonyra tehető (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor a megfelelően alacsony antikoaguláns hatás eléréséhez szükséges pontos időzítés nem ismert egy adott beteg esetében.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után
Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtablettát legalább 12 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges, és egybeesik az orvos klinikai megítélésével. Ha a betegnél elektív műtéti beavatkozást terveznek, és az antithrombocyta hatás nem kívánatos, akkor az aggregációgátló gyógyszerek alkalmazását a gyártó alkalmazási előírásában foglaltak szerint fel kell függeszteni.
Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.
A Rivaroxaban Accord szedését a lehető leghamarabb el kell kezdeni az invazív vagy műtéti beavatkozás után, azzal a feltétellel, ha ezt az adott klinikai helyzet lehetővé teszi, illetve a kezelőorvos megítélése szerint megfelelő vérzéscsillapítást alkalmaztak (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek
Az életkor növekedésével növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Bőrreakciók
A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban alkalmazásával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknél ezeknek a reakcióknak vélhetően a kezelés korai szakaszában van a legnagyobb kockázata: az esetek túlnyomó többségében a reakció kezdete a kezelés első heteire esett. A rivaroxaban-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk
A Rivaroxaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok:
A rivaroxaban ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxaban átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult és fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a rivaroxaban alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikumok, például ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabannak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A klaritromicin (napi kétszer 500 mg dózisban) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxaban AUC 1,5-szeres és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését okozta. A klaritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében: lásd 4.4 pont).

A CYP3A4-et és a P-gp-t közepes mértékben gátló eritromicin (500 mg naponta háromszor) alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC- és C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett A eritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél.
Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Az eritromicin és a vesekárosodás hatása additív (lásd 4.4 pont).

A flukonazol (naponta egyszer 400 mg), amely közepes erősségű CYP3A4-gátlónak tekinthető, a rivaroxaban átlagos AUC-érték 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max}-érték 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazollal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

Mivel korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a dronedaronnal kapcsolatban, a rivaroxabannal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok
Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxaban (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető az Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási teszteket (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxaban farmakokinetikai jellemzőit.
A fokozott vérzési kockázat miatt óvatosan kell eljárni, ha a betegek egyidejűleg egyéb antikoaguláns kezelésben is részesülnek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

NSAID-ok / thrombocyta-aggregáció-gátlók
A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxaban (15 mg) és 500 mg naproxen együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.
A rivaroxabant 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.
A klopidogrél (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabannal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.
Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID-kat (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytaaggregáció-gátlókat szed, mert ezek a készítmények jellemzően fokozzák a vérzési kockázatot (lásd 4.4 pont).

SSRI-k/SNRI-k
Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél, ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A rivaroxaban klinikai programjában történt egyidejű alkalmazásukkor a súlyos, illetve nem súlyos, klinikailag jelentős vérzések számszerűen magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg az összes kezelési csoportban.

Warfarin
A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabanra (20 mg) vagy rivaroxabanról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 - 3,0) az additív hatásnál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidő/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg az aPTI-re gyakorolt hatás, a Xa faktor aktivitására kifejtett gátlás és az endogén trombin potenciál tekintetében additív hatást észleltek.
Ha az átállási szakaszban a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxaban hatását mutatta.
Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxaban C_{trough}-értékénél használható (a rivaroxaban előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxaban a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban.
A warfarin és a rivaroxaban között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4 induktorok:
A rivaroxaban és az erős CYP3A4 induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxaban együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraival történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések:
A rivaroxaban midazolammal (CYP3A4 szubsztrát), digoxinnal (P-gp szubsztrát) vagy atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás. A rivaroxaban nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.
Ételekkel nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi paraméterek
Az alvadási paramétereket (pl. PI, aPTI, Heparin-teszt) a rivaroxaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán, a rivaroxaban alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxaban-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás

A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a rivaroxaban alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység

Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabannal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rivaroxaban kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Jelentettek mellékhatásként ájulást (gyakoriság: nem gyakori) és szédülést (gyakoriság: gyakori) (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik ilyen mellékhatásokat tapasztalnak, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A rivaroxaban biztonságosságát tizenhárom, pivotális III. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 1. táblázat).

Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermekgyógyászati korú beteg kapott rivaroxabant.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	**Betegek száma***	**Napi összdózis**	**A kezelés maximális időtartama**
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1 - 21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél,	329	A testtömeghez igazított dózis, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló	12 hónap

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően		a MVT miatt napi egyszeri 20 mg rivaroxabannal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	7750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt adva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3 256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabant kapott betegek
**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxabant kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés volt (2. táblázat) (lásd még 4.4 pont, valamint alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” cím alatt). A leggyakrabban jelentett vérzések közé az epistaxis (4,5 %), illetve a gyomor- és bélrendszeri vérzések (3,8 %) tartoztak.

2. táblázat: A vérzés* és az anaemia eseteinek előfordulási gyakorisága a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett, befejezett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegévenként 22	100 betegévenként 1,4
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38*	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabannal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.
** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.
*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak
\# A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél rivaroxabannal kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:
nagyon gyakori (≥ 1/10)
gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)
nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)
ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
nagyon ritka (< 1/10 000)
nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegekkel végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás*

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is)[A] Thrombocytopenia			

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis Angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, syncope			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eosinophil pneumonia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastrointestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés[A], hasmenés, hányás[A]	Szájszárazság			

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett transzaminázszint	Májkárosodás Emelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint[A] Emelkedett GGT-szint[A]	Icterus Konjugált bilirubinszint emelkedés (az SGPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül) Cholestasis, Hepatitis (beleértve a hepatocellularis károsodást is)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Pruritus (beleértve a generalizált pruritus nem gyakori eseteit), kiütések, ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés	Urticaria		Stevens-Johnson szindróma /toxicus epidermalis necrolysis, DRESS szindróma	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtag-fájdalom[A]	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is[B]), vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszint-jének emelkedését)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelen-ség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoaguláns okkal összefüggő nephropathia

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz[A], perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema [A]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint[A] Emelkedett lipázszint[A] Emelkedett amilázszint[A]			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás [A]		Vascularis pseudoaneurysma[C]		

A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél
B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél
C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothromboticus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)
* A kiválasztott III. Fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxaban alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont, „A vérzés kezelése”). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. A nem beállított, súlyos artériás hypertoniában szenvedő és/vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű

kezelés esetén (lásd „Vérzés kockázata”, 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkeznek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.
A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint a kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a rivaroxabannal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ritka esetekben, legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakaszt). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére. Rendelkezésre áll egy specifikus, hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxaban farmakodinámiás hatását antagonizálja (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).
A rivaroxaban túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése
Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabant kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.
Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek rivaroxabant kapó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlás korlátozott számú nem klinikai adaton is alapul. A vérzéses állapot javulásától függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és a dózis beállítása. Súlyos vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető (lásd 5.1 pont).

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják a rivaroxaban antikoaguláns

hatását. A rivaroxabant kapó egyéneknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexámsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnnel kapcsolatban. A rivaroxabant kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum dezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus
A rivaroxaban a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat. A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaszkád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxaban nem gátolja a trombint (aktivált II. faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások
Emberben az Xa faktor dózisfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxaban - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel az INR csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra.
Egy egészséges felnőttekben (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának reverzíbilitását az egyszeri adagok (50 IU/kg) két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátumra (PPC), egy 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, IX és X faktorok) és egy 4-faktoros protombinkomplex-koncentrátumra (II, VII, IX és X faktorok) gyakorolt hatásának tanulmányozásával vizsgálták. A 3-faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározottt PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombinképződés reverziójára, mint a 4-faktoros PCC (lásd 4.9 pont).
Az aktivált parciális thromboplasztin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxaban kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxaban-szinteket kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel lehet mérni (lásd 5.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

ACS
A rivaroxaban klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa a rivaroxaban hatásosságát a cardiovascularis (CV) halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke megelőzésében nemrégiben ACS-t (ST elevációs myocardialis infarctust [STEMI] nem ST elevációs myocardialis infarctust [NTSEMI] vagy instabil anginát [UA]) elszenvedett betegeknél. A pivotális, kettős-vak ATLAS ACS2 TIMI 51 vizsgálatban 15 526 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban a három kezelési csoport valamelyikébe: nevezetesen rivaroxaban 2,5 mg napi kétszer, szájon át, 5 mg napi kétszer, szájon át, vagy placebo napi kétszer csak ASA-val vagy ASA-val és tienopiridinnel (klopidrogel vagy tiklopidin) együtt adva. Az 55 évesnél fiatalabb, ACS-t elszenvedett betegeknél diabetes mellitus vagy korábbi MI is fenn kellett álljon. A kezelés medián időtartama 13 hónap, míg a kezelés átfogó

időtartama közel 3 év volt. A betegek 93,2%-a kapott egyidejűleg ASA és tienopiridin kezelést, míg 6,8%-a csak ASA-t. Azon betegek közül, akik kettős antithrombocyta kezelésben részesültek, 98,8%-uk kapott klopidogrélt, míg 0,9%-uk tiklopidint és 0,3%-uk prasugrelt. A betegek a kórházi felvételt követően leghamarabb 24 órával, de legkésőbb 7 nappal (átlagosan 4,7 nap), az ACS esemény stabilizálását követően, ideértve a revascularisatiós eljárásokat is, a lehető leghamarabb kapták meg az első rivaroxaban-adagot, akkor, amikor a parenteralis antikoaguláns kezelést egyébként is elhagyták volna.

A napi kétszer alkalmazott 2,5 mg illetve 5 mg rivaroxaban is hatékony volt a CV események incidenciájának további csökkentésében, a hagyományos antithrombocyta-kezelés nyújtotta előnyön túlmenően. A napi kétszer alkalmazott 2,5 mg csökkentette a mortalitást, továbbá arra is van bizonyíték, hogy az alacsonyabb dózis alacsonyabb vérzési kockázattal jár, ezért a napi kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban önmagában adott acetilaszilicilsavval (ASA) vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva ajánlott az atherothromboticus események megelőzésére olyan felnőttek esetében, akik a cardialis biomarkerek szintjének emelkedésével járó ACS-t szenvedtek el.

A placebóhoz képest a rivaroxaban szignifikánsan csökkentette a CV halálozás, MI vagy stroke által alkotott elsődleges összetett végpont előfordulását. Az előny a cardiovascularis halálozás és MI csökkenéséből származott, korán mutatkozott, és mint konstans terápiás hatás, az egész terápia alatt jelen volt (lásd 4. táblázat és 1. ábra). Továbbá az első másodlagos végpont (összhalálozás, MI vagy stroke) előfordulása is szignifikánsan csökkent. Egy további retrospektív elemzés azt mutatta, hogy névlegesen szignifikáns csökkenés volt észlelhető a stent thrombosis incidenciájában a placebo-csoporthoz képest (lásd 4. táblázat). Az elsődleges biztonságossági végpont (nem coronaria bypass graft (non-CABG) TIMI jelentős vérzéses események) incidenciája magasabb volt a rivaroxabannal kezelt betegeknél, mint azoknál, akik placebót kaptak (lásd 6. táblázat). Ugyanakkor a rivaroxaban- és placebo-csoportokban észlelt incidenciák hasonlóak voltak a halálos vérzéses események, intravénás inotróp szerek alkalmazását megkövetelő alacsony vérnyomás és aktuálisan zajló vérzéses esemény miatti műtéti beavatkozás tekintetében.

A 5. táblázatban bemutatott, a hatásosságra vonatkozó eredmények a percutan coronaria intervención (PCI) átesett betegekből származnak. Ebből a PCI-n átesett betegekből álló alcsoportból származó biztonságossági adatok összevethetők voltak az átfogó biztonságossági adatokkal.

Azok a betegek, akiknél emelkedett biomarker értékeket (troponin vagy CK-MB) tapasztaltak megelőző stroke/TIA nélkül, a vizsgálati populáció 80%-át tették ki. Ebből a betegpopulációból származó adatok szintén konzisztensek voltak az átfogó hatásossági és biztonságossági eredményekkel.

4. táblázat: Az ATLAS ACS 2 TIMI 51 III. fázisú vizsgálat hatásossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Nemrégiben akut coronaria szindrómát elszenvedett betegek [a)]**	
Terápiás adag	**Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 5114 n (%) Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték [b)]**	**Placebo N = 5113 n (%)**
Cardiovascularis halálozás, MI vagy stroke	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Összhalálozás, MI vagy stroke	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Cardiovascularis halálozás	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Összhalálozás	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%)
Stroke	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Stent thrombosis	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) módosított kezelési szándék szerint elemzett csoport (kezelési szándék szerint elemzett teljes stent thrombosis populáció)
b) placebóhoz képest; lograng p-érték
* statisztikailag jobb
** névlegesen szignifikáns

5. táblázat: Az ATLAS ACS 2 TIMI 51 III. fázisú vizsgálat hatásossági eredményei, PCI-n átesett betegekben

Vizsgálati populáció	**Nemrégiben akut coronaria szindrómát elszenvedett, PCI-n átesett betegek [a)]**	
Terápiás adag	**Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 3114** **n (%)** **Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték [b)]**	**Placebo** **N = 3096** **n (%)**
Cardiovascularis halálozás, MI vagy stroke	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Cardiovascularis halálozás	24 (0.8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Bármely okból bekövetkező halálozás	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%)
Stroke	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Stent thrombosis	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

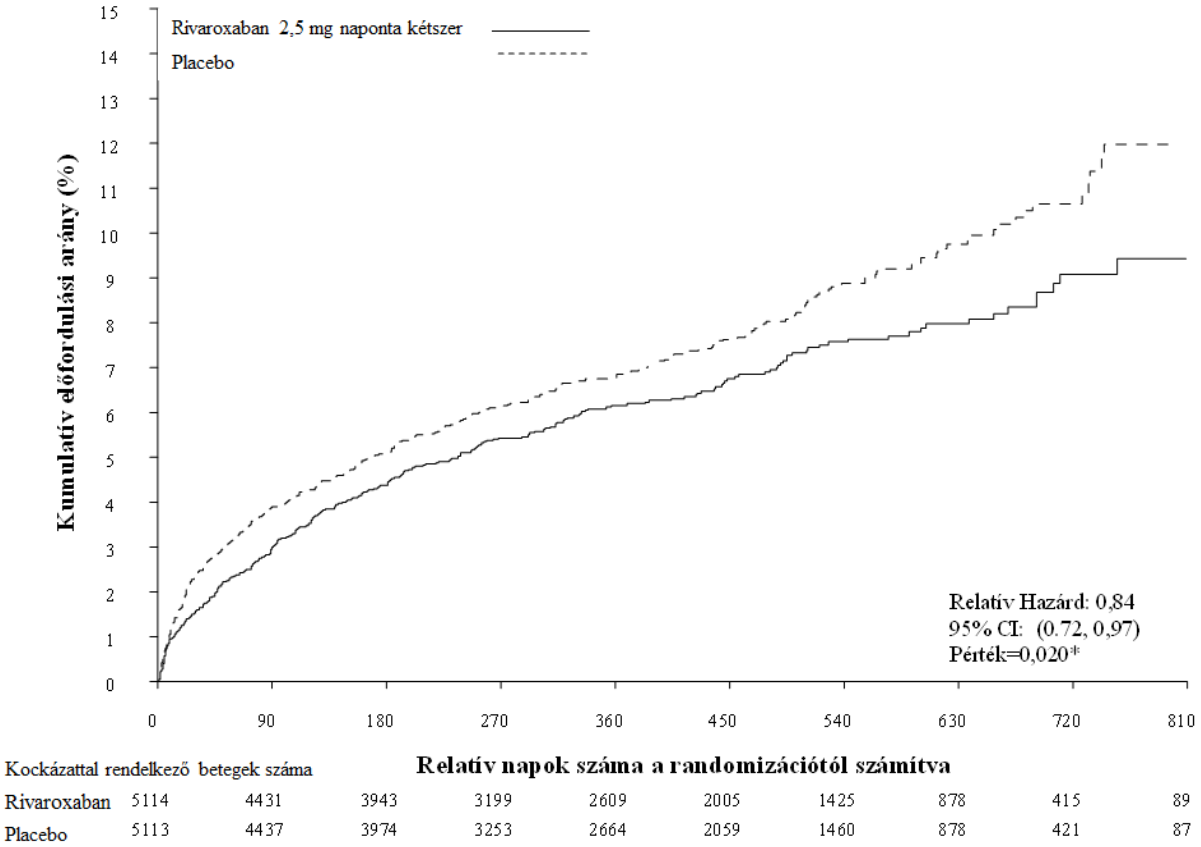
a) módosított kezelési szándék szerint elemzett csoport (kezelési szándék szerint elemzett teljes stent thrombosis populáció)
b) placebóhoz képest; lograng p-érték
** névlegesen szignifikáns

6 táblázat: Az ATLAS ACS 2 TIMI 51 III. fázisú vizsgálat biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Nemrégiben akut coronaria szindrómán átesett betegek** [a)]	
Terápiás adag	**Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 5115** **n (%)** **Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték** [b)]	**Placebo** **N = 5125** **n (%)**
Nem CABG TIMI jelentős vérzéses esemény	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Halálos vérzéses esemény	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Tünetekkel járó koponyaűri vérzés	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Alacsony vérnyomás, amely intravénás inotróp szerekkel való kezelést igényel	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Vérzéses esemény miatti műtéti beavatkozás	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Több mint 4 egység vér transzfúziója 48 óra alatt	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) biztonságossági populáció, kezelés alatt
b) placebóhoz képest; lograng p-érték
* statisztikailag szignifikáns

1 Ábra: Az elsődleges hatásossági végpont megjelenéséig eltelt idő (cardiovascularis halálozás, MI vagy stroke)



CAD/PAD

A III. fázisú COMPASS vizsgálat (27 395 beteg, 78,0% férfi, 22,0% nő) igazolta a rivaroxaban hatásosságát és biztonságosságát a CV halálozásból, MI-ből, stroke-ból álló összetett végpontban jelentkező események megelőzésében a CAD-ben vagy tünetekkel járó PAD-ben szenvedő, ischaemiás események tekintetében nagy kockázatnak kitett betegeknél. A betegek követési idejének mediánja 23 hónap, maximuma 3,9 év volt.

Azokat a vizsgálati alanyokat, akik protonpumpa-gátlóval végzett folyamatos kezelést nem igényeltek, pantoprazol vagy placebo alkalmazására randomizálták. Ezt követően az összes beteget randomizálták 1:1:1 arányban naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban/naponta egyszer 100 mg ASA, naponta kétszer 5 mg rivaroxaban vagy önmagában, naponta egyszer adott 100 mg ASA, illetve az ezen készítményeknek megfelelő placebók alkalmazására.

A CAD-ben szenvedő betegeknél több eret érintő CAD állt fenn és/vagy korábban MI-n estek át. A 65 évesnél fiatalabb betegek esetében előírt feltétel volt a legalább két érrendszert érintő atherosclerosis vagy legalább két további cardiovascularis kockázati tényező.

A PAD-ben szenvedő betegeknél korábbi beavatkozások történtek, például bypass műtét vagy percutan transluminalis angioplastica, vagy artériás érbetegség miatt végtag- vagy lábfej-amputáción estek át, vagy 0,90 alatti boka-kar indexszel járó claudicatio intermittens és/vagy jelentős perifériás artéria stenosis állt fenn, vagy korábban carotis revascularisatio történt, vagy tünetekkel nem járó ≥ 50%-os arteria carotis stenosis állt fenn.

A kizárási kritériumok közé a következők tartoztak: kettős thrombocytaaggregáció-gátló vagy egyéb, nem ASA típusú thrombocytaaggregáció-gátló vagy oralis antikoaguláns terápia szükségessége és nagy vérzési kockázatú betegek, illetve 30% alatti ejekciós frakcióval járó

vagy a New York Heart Association szerinti III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenség, vagy bármilyen ischaemiás, nem lacunaris stroke 1 hónapon belül vagy a kórelőzményben szereplő vérzéses vagy lacunaris stroke.

A naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt alkalmazva a CV halálozásból, MI-ből és stroke-ból álló elsődleges összetett végpont csökkentésében a 100 mg ASA-nál előnyösebbnek bizonyult (lásd 7. táblázat és 2. ábra).

Az elsődleges biztonságossági végpontban (a módosított ISTH szerinti jelentős vérzéses események) szignifikáns növekedés következett be azoknál a betegeknél, akiket naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabannal és naponta 100 mg ASA-val kombinációban kezeltek, azokhoz a betegekhez képest, akik csak 100 mg ASA-t kaptak (lásd 8. táblázat).
Az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a napi kétszer 2,5 mg rivaroxaban és napi egyszer 100 mg ASA megfigyelt előnye a napi egyszer 100 mg ASA-val kezeltekhez képest HR = 0,89 volt (95%-os CI: 0,7-1,1) a 75 éves és idősebb betegeknél (incidencia: 6,3% illetve 7,0%) és HR = 0,70 volt (95%-os CI: 0,6-0,8) a 75 évesnél fiatalabb betegeknél (3,6% illetve 5,0%). A módosított ISTH szerinti jelentős vérzés tekintetében a megfigyelt kockázatnövekedés HR = 2,12 (95%-os CI: 1,5-3,0) volt a 75 éves és idősebb betegeknél (5,2% illetve 2,5%), és HR = 1,53 (95%-os CI: 1,2–1,9) volt a 75 évesnél fiatalabb betegeknél (2,6% illetve 1,7%).

Az antithromboticus vizsgálati gyógyszer melletti, napi 40 mg pantoprazol alkalmazása – olyan betegeknél, akiknek klinikai szempontból nincsen szükségük protonpumpagátlóra – nem jelentett előnyt az emésztőrendszer felső szakaszában bekövetkező események (mint például felső szakaszon kialakuló emésztőrendszeri vérzések, fekélyek, elzáródás, vagy perforáció) megelőzésében. Az emésztőrendszer felső szakaszát érintő események előfordulási gyakorisága a napi egyszer 40 mg pantoprazolt szedő csoportban 0,39/100 betegév, míg a napi egyszer placebót kapó csoportban 0,44/100 betegév volt.

7. táblázat: A III. fázisú COMPASS vizsgálat hatásossági eredményei

Vizsgálati populáció	**CAD/PAD-ben szenvedő betegek [a)]**					
Terápiás adag	**Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt N = 9152**		**Naponta egyszer 100 mg ASA N = 9126**			
	Eseményen átesett betegek	**KM%**	**Eseményen átesett betegek**	**KM %**	**HR (95%-os CI)**	**p-érték [b)]**
Stroke, MI vagy CV halálozás	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004 *
- Stroke	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- CV halálozás	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Összhalálozás	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akut végtag ischaemia	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32;0,92)	

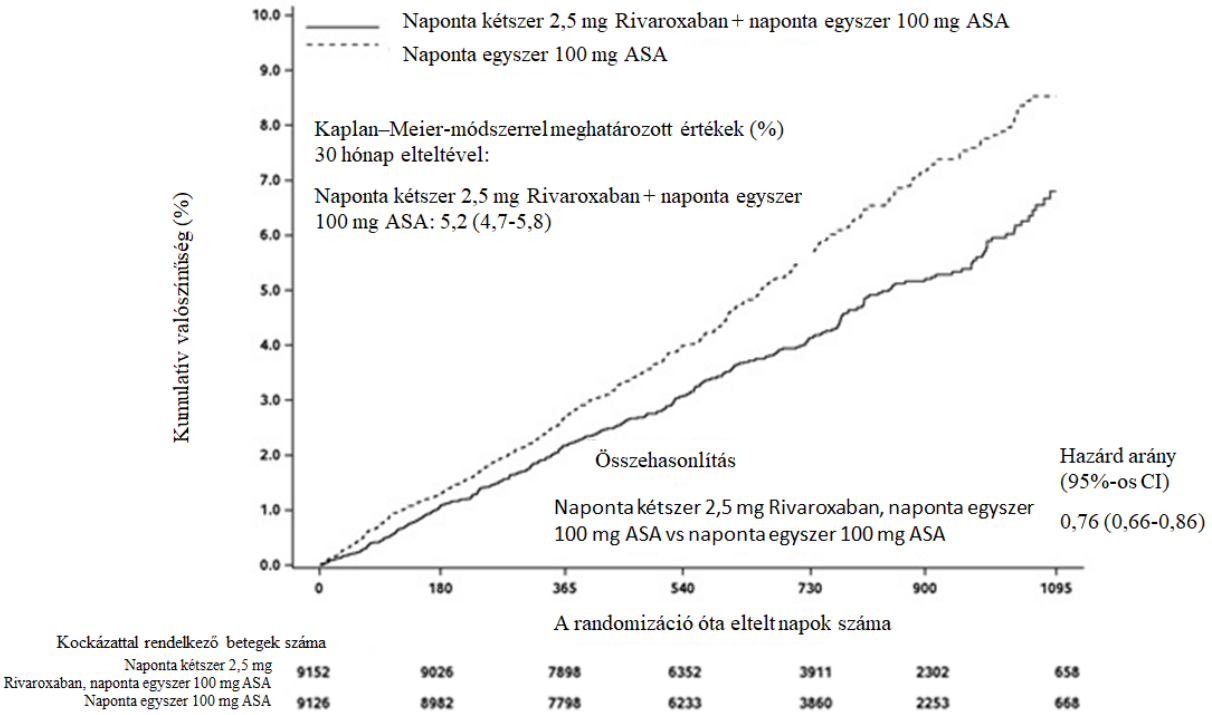
a) kezelési szándék szerint elemzett csoport, elsődleges elemzések
b) 100 mg ASA-hoz képest; log-rank p-érték
* Az elsődleges hatásossági végpontban bekövetkezett csökkenés statisztikailag szuperior volt
CI: konfidencia intervallum; KM%: a Kaplan–Meier-módszerrel meghatározott kumulatív incidencia kockázat 900 napra vonatkoztatva; CV: cardiovascularis; MI: myocardialis infarctus

8. táblázat: A III. fázisú COMPASS vizsgálat biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**CAD/PAD-ben szenvedő betegek [a)]**		
Terápiás adag	**Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt, N = 9152 n (kum. kock. %)**	**Naponta egyszer 100 mg ASA N = 9126 n (kum.kock. %)**	**Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték [b)]**
Módosított ISTH meghatározás szerinti jelentős vérzés	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Fatális vérzéses esemény	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Tünetekkel járó vérzés kritikus szervben (nem fatális)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- A műtéti terület reoperációt igénylő bevérzése (nem fatális, nem kritikus szervben)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Hospitalizációhoz vezető vérzés (nem fatális, nem kritikus szervben, reoperációt nem igénylő)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Éjszakai kórházi tartózkodással	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Éjszakai kórházi tartózkodás nélkül	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Jelentős gastrointestinalis vérzés	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Jelentős koponyaűri vérzés	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) kezelési szándék szerint végzett elemzés, elsődleges elemzések
b) 100 mg ASA-hoz képest; log-rank p-érték
CI: konfidenciaintervallum; kum. kock.: kumulatív incidencia kockázat (Kaplan–Meier-módszerrel meghatározva) 30 hónapra vonatkoztatva; ISTH: Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

2. ábra: Az elsődleges hatásossági végpont (stroke, myocardialis infarctus, cardiovascularis halálozás) bekövetkezéséig eltelt idő a COMPASS vizsgálatban



CI: konfidenciaintervallum

Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisatiós eljáráson átesett betegek

A pivotális, III. fázisú, kettős vak VOYAGER PAD vizsgálatban 6564, tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett, sikeres revascularisatiós eljáráson (műtéti vagy endovascularis, beleértve a hibrid eljárásokat is) átesett beteget randomizáltak az alábbi két antithrombotikus kezelési csoport egyikébe 1:1 arányban: naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt alkalmazva, vagy naponta egyszer alkalmazott 100 mg ASA. A betegek emellett legfeljebb 6 hónapig naponta egyszer kaphattak standard dózisban klopidogrelt. A vizsgálat célja az együttesen alkalmazott rivaroxaban és ASA hatásosságának és biztonságosságának bizonyítása volt a myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, cardiovascularis halálozás, akut végtag ischaemia és vascularis eredetű major amputáció megelőzésében olyan betegek esetén, akik nemrégiben estek át tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon végzett, sikeres revascularisatiós eljáráson. Azon 50 éves vagy annál idősebb, dokumentáltan mérsékelt vagy súlyos, tünetekkel járó alsó végtagi atheroscleroticus PAD-ben szenvedő betegeket választották be a vizsgálatba, akiknél a betegség megléte az alábbiak mindegyikével alátámasztható volt: klinikailag (azaz funkcionális korlátozások megléte), anatómiailag (azaz a PAD képalkotással bizonyított megléte a külső csípő artériától distalisan) és haemodinamikailag (boka-kar index [ankle-brachial-index, ABI] ≤ 0,80 vagy lábujj-kar index [toe-brachial-index, TBI] ≤ 0,60 azon betegeknél, akiknek a kórtörténetében nem szerepelt végtag-revascularisatio; vagy ABI ≤ 0,85 vagy TBI ≤ 0,65 azon betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepelt végtag-revascularisatio). Kizárásra kerültek azon betegek, akiknél több, mint 6 hónapig kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápiára, vagy az ASA-n és a klopidogrelen kívül bármilyen további thrombocytaaggregáció-gátló hatóanyaggal végzett terápiára, vagy oralis antikoaguláns terápiára volt szükség, valamint azon betegek, akik kórtörténetében intracranialis vérzés, stroke vagy TIA szerepel, illetve akiknél az eGFR értéke < 15 ml/perc volt.

Az utánkövetés átlagos időtartama 24 hónap volt, a maximális utánkövetési idő pedig 4,1 év volt. A beválasztott betegek átlagos életkora 67 év volt; a betegpopuláció 17%-a volt 75 évesnél idősebb. A revascularisatiós eljárás indexálástól a vizsgálati kezelés megkezdéséig eltelt medián idő 5 nap volt a teljes betegpopulációban (6 nap a műtéti eljárások után és 4 nap az endovascularis revascularisatio esetén, beleértve a hibrid eljárásokat is). Összességében a betegek 53,0%-a részesült rövid távú, klopidogrellel végzett háttérkezelésben, melynek medián időtartama 31 nap volt. A vizsgálati

protokoll szerint a kezelést a lehető leghamarabb, de legkésőbb 10 nappal a sikeres minősítő revascularisatiós eljárást követően, valamint a haemostasis beállta után lehetett elkezdeni. A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxaban és a naponta egyszer alkalmazott 100 mg ASA kombinációja a myocardialis infarctusból, ischaemiás stroke-ból, cardiovascularis halálozásból, akut végtag ischaemiából és a vascularis eredetű major amputációból álló elsődleges összetett végpont csökkentésében az önmagában alkalmazott 100 mg ASA-nál előnyösebbnek bizonyult (lásd 9. táblázat). Az elsődleges biztonságossági végpontot jelentő TIMI jelentős vérzéses események száma emelkedett azoknál a betegeknél, akiket rivaroxabannal ASA-val való kombinációban kezeltek; a halálos és intracranialis vérzések száma azonban nem emelkedett (lásd 10. táblázat). A másodlagos hatásossági eredményeket előre meghatározott, hierarchikus sorrendben tesztelték (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: A III. fázisú VOYAGER PAD vizsgálat hatásossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrég végzett revascularisatiós eljáráson átesett betegek[a)]**		
Terápiás adag	**Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt** **N = 3286** **n (kumulatív kockázat %)[c)]**	**Naponta egyszer 100 mg ASA** **N = 3278** **n (kumulatív kockázat %)c)**	**Relatív hazárd (95%-os CI)d)**
Elsődleges hatásossági végpont[b)]	**508 (15,5%)**	**584 (17,8%)**	**0,85 (0,76;0,96)** **p = 0,0073[e)*]**
- MI	131 (4,0)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Ischaemiés stroke	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- CV halálozás	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Akut végtag ischaemia[f)]	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Vascularis eredetű major amputáció	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Másodlagos hatásossági végpont			
Nem tervezett végtag revascularisatio indexálás visszatérő végtag ischaemia esetén	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140[e)*]
Hospitalizáció thromboticus jellegű, coronariás vagy perifériás (egyik alsó végtagot érintő) ok miatt	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001[e)*]
Összmortalitás	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
VTE események	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] kezelési szándék szerint elemzett csoport, elsődleges elemzések; ICAC által elbírálva
[b)] MI, ischaemiás stroke, CV halálozás (CV halálozás és ismeretlen okú halálozás), ALI, vascularis eredetű major amputáció
[c)] az egy alanytól származó adatok esetén csak a vizsgált végpontesemény első előfordulását vették figyelembe
[d)] A relatív hazárd (95%-os CI) az eljárás típusa és a klopidogrellel való együttes kezelés mint egyetlen kovariáns által rétegzett Cox-féle arányos hazárdmodellen alapszik.
[e)] Az egyoldalú p-érték az eljárás típusa és a klopidogrellel való együttes kezelés, mint tényező által rétegzett log-rank teszten alapszik.

[f)] az akut végtagi ischaemia a végtag perfusiójának hirtelen jelentős rosszabbodásaként definiálható, amely akár új pulzusdeficittel együtt jelentkezhet, akár terápiás beavatkozást (pl. thrombolysis vagy thrombectomia, vagy sürgős revascularisatio) tehet szükségessé, és hospitalizációhoz vezet
* A hatásossági végpontok esetén elért csökkenés statisztilailag szuperior volt.
ALI (acute limb ischaemia): akut végtag ischaemia; CI: konfidencia intervallum; MI: myocardialis infarctus; CV: cardiovascularis; ICAC (Independent Clinical Adjudication Committee): Független Klinikai Értékelőbizottság

10. táblázat: A III. fázisú VOYAGER PAD vizsgálat biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Tünetekkel járó PA D miatt az alsó végtagon nemrég végzett revascularisatiós eljáráson átesett betegek[a)]**		
Terápiás adag	**Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxaban naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt** **N = 3 256** **n (kumulatív kockázat %)[b)]**	**Naponta egyszer 100 mg ASA** **N = 3248** **n (kumulatív kockázat %)[b)]**	**Relatív hazard (95% CI) [c)]** **p-érték [d)]**
TIMI jelentős vérzés (CABG/non-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Halálos vérzés	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Intracranialis vérzés	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Vérzés, amely a haemoglobinszint ≥ 5 g/dl-es vagy a haematokrit-érték ≥ 15%-os csökkenésével társul	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) szerinti jelentős vérzés	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Halálos vérzés	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Nem halálos, kritikus szervbe történő vérzés	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH szerinti klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

[a)] biztonságossági elemzési populáció (az összes olyan randomizált alany, aki legalább egy adag vizsgálati készítményt kapott), ICAC Independent Clinical Adjudication Committee): Független Klinikai Értékelőbizottság
[b)] n = eseményekkel rendelkező alanyok száma; N = veszélyeztetett alanyok száma; % = 100 × n/N; n/100 betegév = eseményekkel rendelkező alanyok száma és a kumulatív kockázati idő aránya
[c)] A relatív hazárd (95%-os CI) az eljárás típusa és a klopidogrellel való együttes kezelés mint egyetlen kovariáns által rétegzett Cox-féle arányos hazárdmodellen alapszik
[d)] A kétoldalú p-érték az eljárás típusa és a klopidogrellel való együttes kezelés mint tényező által rétegzett log-rank teszten alapszik

Szívelégtelenséggel járó CAD

A **COMMANDER HF** vizsgálatban 5022 szívelégtelenségben és szignifikáns koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő beteg vett részt, dekompenzált szívelégtelenség (heart failure, HF) miatti hospitalizációt követően, akiket két kezelési csoportba randomizáltak: napi kétszer 2,5 mg rivaroxaban- (N=2507) vagy placebo- (N=2515) csoportba. A vizsgálati kezelés medián időtartama 504 nap volt. Követelmény volt a betegeknél a legalább 3 hónapja fennálló, tünetekkel járó

szívelégtelenség és a 40% alatti, balkamrai ejekciós frakció (left ventricular ejectaion fraction, LVEF) a bevonást megelőző egy éven belül. A vizsgálat kezdetekor az ejekciós frakció mediánja 34% (IQR: 28-38%) volt és a betegek 53%-a NYHA szerint III/IV osztályba tartozott.
Az elsődleges hatásossági elemzés (összmortalitás, MI és stroke) nem mutatott szignifikáns különbséget a napi kétszeri 2,5 mg rivaroxaban és a placebocsoport között, HR=0,94 (95%-os CI: 0,84 – 1,05), p=0,270. A bármely okú halálozás tekintetében nem volt különbség az események száma között a rivaroxaban és a placebocsoportban (események/100 betegév: 11,41 vs. 11,63, HR=0,98; 95%-os CI: 0,87 – 1,10; p=0,743). Az MI események száma 100 betegévre vonatkozóan 2,08 vs 2,52 (rivaroxaban vs placebo) (HR=0,83; 95%-os CI: 0,63 – 1,08; p=0,165) és a stroke események száma 100 betegévre vontakozóan 1,08 vs. 1,62 (HR=0,83; 95%-os CI: 0,63 – 1,08; p=0,023) volt. Az elsődleges biztonságossági végpont (azaz a halálos vérzés vagy a kritikus szervbe történő vérzés, mely tartós károsodást eredményezhet) a napi kétszer 2,5 mg rivaroxaban csoportban 18 betegnél (0,7%) és a placebocsoportban 23 betegnél (0,9%) fordult elő (HR=0,80; 95%-os CI: 0,43 – 1,49; p=0,484). A rivaroxaban csoportban statisztikailag szignifikáns módon emelkedett az ISTH szerinti súlyos vérzések száma a placebocsoporthoz képest (események 100 betegévre vonatkozóan: 2,04 vs 1,21, HR=1,68; 95%-os CI: 1,18 – 2,39; p=0,003).
A COMPASS vizsgálat alcsoportjában az enyhe és mérsékelt szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a kezelés eredményei hasonlóak voltak a teljes vizsgálati populációhoz képest (lásd a CAD/PAD részt).

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxaban és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átestek thrombosison, antiphospholipid szindrómával diagnosztizáltak és magas a thromboemboliás események kockázata (mindhárom antiphospholipid teszt pozitív: lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek). A 120 fős vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították a rivaroxaban karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxaban kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearence (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabannal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény (4 ischaemiás stroke és 3 myocardialis infarctus). A warfarinnal kezelt betegek esetében nem jelentettek ilyen eseményt. Súlyos vérzés jelentkezett 4 rivaroxabannal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivaroxabant tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a thromboemboliás események megelőzésében, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan-PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A rivaroxaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el.
A rivaroxaban orális alkalmazását követően a felszívódás majdnem teljes, és a 2,5 mg-os illetve 10 mg-os adagot tartalmazó tabletta esetén az orális biohasznosulás az éhgyomri/étkezés utáni állapottól függetlenül magas (80-100%). Az étellel együtt történő bevétel nem befolyásolja a rivaroxaban AUC- vagy C_{max}-értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett. A rivaroxaban 2,5 mg-os, illetve 10 mg-os tabletta étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A rivaroxaban farmakokinetikája napi 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Nagyobb adagokban a rivaroxaban a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel. Ez a

jelenség éhgyomri állapotban kifejezettebb, mint táplálkozást követően. A rivaroxaban farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.
A rivaroxaban felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxaban granulátum a vékonybél proximális részében szabadul fel, az AUC-érték 29%-os és a C_{max}-érték 56%-os csökkenéséről számoltak be a tablettához képest. Az expozíció tovább csökken, ha a rivaroxaban a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxaban gyomortól distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxaban-expozíciót eredményezhet.
A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettáéhoz hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabant almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxaban előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxaban dózisokra is érvényesek.

Eloszlás
A plazmafehérjékhez való kötődése emberben magas, hozzávetőlegesen 92% - 95%, közülük a fő kötő komponens a szérum albumin. Eloszlási térfogata közepes, a V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Biotranszformáció és elimináció
Az alkalmazott rivaroxaban dózis kb. 2/3 része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózis fennmaradó 1/3 része közvetlenül, változatlan, aktív formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletben, főként aktív renális kiválasztás révén.
A rivaroxaban a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxaban a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxaban a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxaban körülbelül 10 l/óra mértékű szisztémás clearance-értékkel az alacsony clearance-értékkel rendelkező anyagok csoportjába tartozik.
1 mg-os adag intravénás beadása után a felezési idő körülbelül 4,5 óra. Oralis beadást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxaban plazmából történő eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Speciális populációk
Nemek közötti különbségek
A férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban.

Időskorú betegek
Idős betegekben a fiatal betegeknél magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, az átlagos AUC-értékek körülbelül 1,5-szer voltak magasabbak, főleg a csökkent (látszólagos) teljes és renális clearance miatt. Nem szükséges az adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák
Szélsőséges testsúlyértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxaban plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.

Etnikai különbségek
A rivaroxaban farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős etnikai különbség a kaukázusi, afroamerikai, spanyol, japán illetve kínai betegek között.

Májkárosodás
Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhotikus betegek (Child-Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxaban farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxaban AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhoticus betegekben (Child-Pugh B stádium) a rivaroxaban átlagos AUC-értékei jelentős mértékben növekedtek (2,3-szeresére) az egészséges önkéntesekhez képest. A nem kötött AUC-érték 2,6-szeres emelkedését figyelték meg. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban renalis kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.
Az Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez lépest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabanra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.
A rivaroxaban ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a cirrhosisos, Child-Pugh B és C stádiumú betegeket is (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás
A rivaroxaban hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékeltek. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) és súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxaban megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetőleg 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxaban óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).

<u>Betegekből származó farmakokinetikai adatok</u>
Azoknál az ACS-ben szenvedő betegeknél, akik az atherothromboticus események megelőzésére kapnak napi kétszer 2,5 mg rivaroxabant, a koncentrációk mértani átlaga (90%-os előrejelzési intervallummal) 2-4 órával és körülbelül 12 órával az adag bevétele után (amely durván megfelel az adagolási intervallum maximális és minimális koncentráció-értékeinek) sorrendben 47 (13 - 123) és 9,2 (4,4 - 18) mcg/l-nek adódott.

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés
Különböző, széles tartományt felölelő adagok (5 - 30 mg naponta kétszer) beadását követően vizsgálták a rivaroxaban plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplasztin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxaban koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 s volt, a meredekség pedig 3 - 4 s/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők
A biztonságosságot és hatásosságot gyermekeknél és legfeljebb 18 éves serdülőknél nem igazolták ACS és CAD/PAD indikációiban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.
Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.
Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban-tabletta vízben és almaszószban legfeljebb 4 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/Alumínium buborékcsomagolás 28, 56, 98, 100, 168 vagy 196 filmtablettát tartalmazó dobozokban, vagy adagonként perforált, 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan gyermekbiztos polipropilén záródugóval és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 30 vagy 90 filmtabletta.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan polipropilén csavarmenetes kupakkal és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 500 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Porrá tört tabletta
A rivaroxaban-tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután ellenőrizték, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik-e el. Utána a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, ez ugyanis csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 2,5 mg-os tabletta alkalmazása után közvetlenül nem szükséges enterális táplálás.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/001-011

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg rivaroxaban filmtablettánként

Ismert hatású segédanyag
27,90 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)
Halvány rózsaszín-rózsaszín színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL1" dombornyomással, másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtt betegeknél. (A hemodinamikailag instabil betegekkel kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél
A javasolt adag naponta egyszer 10 mg rivaroxaban szájon át. Az első adagot 6 – 10 órával a műtét után kell bevenni, amennyiben a beteg hemosztázisa helyreállt.

A kezelés időtartama a vénás thromboembolia szempontjából fennálló egyéni kockázattól függ, amit az ortopéd sebészeti beavatkozás típusa határoz meg.

- Nagy csípőízületi műtéten átesett betegek esetében a kezelés javasolt időtartama 5 hét.
- Nagy térdízületi műtéten átesett betegek esetében a kezelés javasolt időtartama 2 hét.

Ha kimaradt egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást a korábbiaknak megfelelően.

MVT kezelése, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése
Az akut MVT vagy PE kezdeti kezelésére az ajánlott adag az első három héten naponta kétszer 15 mg, amelyet naponta 20 mg követ a fenntartó kezelés és a recidíváló MVT és PE megelőzése céljából.
Rövid időtartamú (legalább 3 hónapos) terápia mérlegelendő azoknál a MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegeknél, akiknél jelentős átmeneti kockázati tényezők (például a közelmúltban történt nagyobb műtét vagy trauma) provokálta a MVT-t, illetve PE-t.
Hosszabb időtartamú terápia mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a provokált MVT vagy PE nem áll összefüggésben jelentősebb átmeneti kockázati tényezőkkel, a MVT-t vagy PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

Amennyiben a recidíváló MVT és PE hosszan tartó megelőzése indikált (a MVT, illetve PE miatt alkalmazott, legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően), a javasolt adag naponta egyszer 10 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a recidíváló MVT, illetve PE kockázata magasnak tekinthető, például akiknél szövődményes kísérőbetegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételten MVT vagy PE jelentkezett, naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Accord alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg rivaroxaban alkalmazását kell mérlegelni.

A terápia időtartamát és az adagot egyénre szabottan, a kezelésből származó előny vérzési kockázattal szembeni gondos mérlegelése után kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

	Időtartam	**Adagolási rend**	**Napi összdózis**
Recidíváló MVT és PE megelőzése és kezelése	1 - 21. nap	Naponta kétszer 15 mg	30 mg
	A 22. naptól kezdődően	Naponta egyszer 20 mg	20 mg
Recidíváló MVT és PE megelőzése	A DVT-re, illetve PE-re alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően	Naponta egyszer 10 mg vagy naponta egyszer 20 mg	10 mg vagy 20 mg

A 15 mg-os adagról a 21. napot követően a 20 mg-os adagra való áttérés megkönnyítése érdekében az MVT/PE kezelésére szolgáló Rivaroxaban Accord az első 4 hét kezelését elindító kezdőcsomagban is elérhető.

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési szakasz (1-21. nap) alatt kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, mivel így biztosíthatja a 30 mg rivaroxaban/nap bevitelét. Ebben az esetben egyszerre két darab 15 mg-os tablettát is be lehet venni. A következő napon a betegnek folytatnia kell a szokásos, naponta kétszer 15 mg bevételét, az ajánlásnak megfelelően.

Ha a napi egyszeri adaggal végzett kezelési szakban kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlásnak megfelelően. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres adagot bevenni a kimaradt adag pótlására.

Átállás K-vitamin antagonistáról (KVA) rivaroxabanra

Az MVT, PE, és az ismétlődés megelőzése miatt kezelt betegeknél a KVA-kezelést abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Accord-kezelést el kell kezdeni, ha az INR ≤ 2,5.

A KVA-ról rivaroxabanra történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett Nemzetközi Normalizált Ráta (INR)-értéket lehet mérni a rivaroxaban bevétele után. Az INR nem alkalmas a rivaroxaban antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás rivaroxabanról K-vitamin antagonistára (KVA)
Rivaroxabanról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás veszélye. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.
A rivaroxabanról KVA-ra átálló betegeknél a rivaroxabant és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz.
Az átállási időszak első két napján a KVA hagyományos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a rivaroxabant és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag rivaroxaban bevételétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag rivaroxaban bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról rivaroxabanra
Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a rivaroxaban-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdeni, mielőtt a következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparinok) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás rivaroxabanról parenterális antikoagulánsra
A parenterális antikoaguláns első adagját a rivaroxaban következő adagja bevételének időpontjában kell beadni.

<u>Speciális betegpopulációk</u>

Vesekárosodás
A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló, korlátozott számú klinikai adat azt jelzi, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Accord-ot az ilyen betegek esetében óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).

- Elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél VTE megelőzésére történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) vagy közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

- MVT kezelésére, PE kezelésére és a recidíváló MVT és PE megelőzésére történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).
  Közepes (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek: a betegeket naponta kétszer

15 mg-mal kell kezelni az első három héten. Ezután, amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 20 mg, az adag napi egyszeri 20 mg-ról napi egyszeri 15 mg-ra való csökkentését meg kell fontolni, ha a beteg becsült vérzési kockázata nagyobb, mint a recidíváló MVT és PE kockázata. A 15 mg alkalmazásának ajánlása farmakokinetikai modellezésen alapul, és nem vizsgálták ebben a klinikai környezetben (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).
Amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 10 mg, ennek módosítása nem szükséges.

Májkárosodás
A Rivaroxaban Accord ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Időskorú betegek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testsúly
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Nemi különbségek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát 0 - 18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Rivaroxaban Accord alkalmazása ezért 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Porrá tört tabletta
Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Accord tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható.
A porrá tört tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendelleneségek.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), kis molekulatömegű heparin (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin derivátumok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixaban stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeket is (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt.

Vérzés kockázata
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeknél gondosan monitorozni kell a vérzés jeleit. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Accord alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (azaz epistaxist, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű maghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegek esetében a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdésekor (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik a rivaroxabant elektív csípő- vagy térdprotézis műtét után, VTE megelőzésére kapják, ez a betegek rendszeres fizikai vizsgálatával, a műtéti seb drenázs alapos ellenőrzésével és rendszeres hemoglobin-méréssel biztosítható.
A hemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén a vérzés forrását meg kell keresni.

Bár a rivaroxaban-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxaban-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxaban-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a rivaroxaban plazmaszintje jelentősen emelkedett (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Accord-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15-29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Olyan közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance-érték 30 – 49 ml/perc között), akik egyidejűleg a rivaroxaban plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak a Rivaroxaban Accord óvatosan alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteineket (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik (átlagosan 2,6-szeresére) a rivaroxaban plazmakoncentrációját, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA) és a thrombocytaaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és a szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor-, bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 pont).

Egyéb vérzéses kockázati faktorok
Az egyéb antithrombotikus szerekhez hasonlóan a rivaroxaban nem ajánlott a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:
- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy az anamnésisben szereplő tüdővérzés.

Daganatos betegek
A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antitrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxaban-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.
Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxaban alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek
A rivaroxaban nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknél, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a rivaroxaban megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Accord-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxaban nem javasoltak olyan thrombosison átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-

2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin anatagonista kezeléshez képest.

Csípőtáji törés műtét
A rivaroxaban hatását nem vizsgálták beavatkozással járó klinikai vizsgálatok keretében csípőtáji törés miatt műtéten átesett betegeknél, a hatásosság és biztonságosság értékelése érdekében.

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges
A Rivaroxaban Accord nem ajánlott a nem frakcionált heparin alternatívájaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció
Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának veszélye, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet. Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében.
A rivaroxaban és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxaban farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxaban antikoaguláns hatása alacsonyra tehető (lásd 5.2 pont).
Az epidurális katéter eltávolítása előtt legalább 18 órának kell eltelnie a rivaroxaban utolsó alkalmazása után. A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxaban következő adagjának alkalmazása előtt.
Traumatizáló punkció esetén a rivaroxaban alkalmazását 24 órával el kell halasztani.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után, az elektív csípő- vagy térdprotézis műtéteket kivéve
Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord 10 mg filmtablettát legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges, és egybeesik az orvos klinikai megítélésével.
Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.
A Rivaroxaban Accord szedését a lehető leghamarabb el kell kezdeni az invazív vagy műtéti beavatkozás után, azzal a feltétellel, ha ezt az adott klinikai helyzet lehetővé teszi, illetve a kezelőorvos megítélése szerint megfelelő vérzéscsillapítást alkalmaztak (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek
Az életkor növekedésével növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.2 pont).

Bőrreakciók
A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban alkalmazásával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/ a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknél ezeknek a reakcióknak vélhetően a kezelés korai szakaszában van a legnagyobb kockázata: az esetek túlnyomó többségében a reakció kezdete a kezelés első heteire esett. A rivaroxaban-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk
A Rivaroxaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag
„nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok:
A rivaroxaban ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxaban átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult és fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a rivaroxaban alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikumok, például ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabannak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A klaritromicin (napi kétszer 500 mg dózisban) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxaban AUC 1,5-szeres és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését okozta. A klaritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében: lásd 4.4 pont).

A CYP3A4-et és a P-gp-t közepes mértékben gátló eritromicin (500 mg naponta háromszor) alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC- és C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. Az eritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél.
Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Az eritromicin és a vesekárosodás hatása additív (lásd 4.4 pont).

A flukonazol (naponta egyszer 400 mg), amely közepes erősségű CYP3A4-gátlónak tekinthető, a rivaroxaban átlagos AUC-érték 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max}-érték 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazollal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

Mivel korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a dronedaronnal kapcsolatban, a rivaroxabannal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok
Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxaban (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető az Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási teszteket (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxaban farmakokinetikai jellemzőit.
A fokozott vérzési kockázat miatt óvatosan kell eljárni, ha a betegek egyidejűleg egyéb antikoaguláns kezelésben is részesülnek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

NSAID-k / thrombocyta-aggregáció-gátlók
A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxaban (15 mg) és 500 mg naproxen együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.
A rivaroxabant 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.
A klopidogrél (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabannal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.
Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID-kat (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytaaggregáció-gátlókat szed, mert ezek a készítmények jellemzően fokozzák a vérzési kockázatot (lásd 4.4 pont).

SSRI-k/SNRI-k
Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél, ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A rivaroxaban klinikai programjában történt egyidejű alkalmazásukkor a súlyos, illetve nem súlyos, klinikailag jelentős vérzések számszerűen magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg az összes kezelési csoportban.

Warfarin
A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabanra (20 mg) vagy rivaroxabanról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 - 3,0) az additív hatásnál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidőt/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg az aPTI-re gyakorolt hatás, a Xa faktor aktivitására kifejtett gátlás és az endogén trombin potenciál tekintetében additív hatást észleltek.
Ha az átállási szakaszban a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxaban hatását mutatta.
Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxaban C_{min}-értékénél használható (a rivaroxaban előző

bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxaban a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban.
A warfarin és a rivaroxaban között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4 induktorok:
A rivaroxaban és az erős CYP3A4 induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxaban együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*) ugyancsak a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraival történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések:
A rivaroxaban midazolammal (CYP3A4 szubsztrát), digoxinnal (P-gp szubsztrát) vagy atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás. A rivaroxaban nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.
Ételekkel nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi paraméterek
Az alvadási paramétereket (pl. PI, aPTI, Heparin-teszt) a rivaroxaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán a rivaroxaban alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxaban-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a rivaroxaban alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység
Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabannal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rivaroxaban kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ájulást (gyakoriság: nem gyakori) és szédülést (gyakoriság: gyakori) mellékhatásként jelentették (lásd 4.8 pont).
Azok a betegek, akik ilyen mellékhatásokat tapasztalnak, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A rivaroxaban biztonságosságát tizenhárom, pivotális III. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 1. táblázat).

Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermekgyógyászati korú beteg kapott rivaroxabant.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT), tüdőembolia (PE) kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1-21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	329	A testtömeghez igazított dózis, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló a MVT miatt napi egyszeri 20 mg rivaroxabannal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	12 hónap
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű	7750	20 mg	41 hónap

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél			
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát ACS-t követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3 256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabant kapott betegek
**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxaban-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés volt (2. táblázat) (lásd még 4.4 pont, valamint alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” cím alatt). A leggyakrabban jelentett vérzések közé az epistaxis (4,5%), illetve a gyomor- és bélrendszeri vérzések (3,8%) tartoztak.

2. táblázat: A vérzés* és az anaemia eseteinek előfordulási gyakorisága a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett, befejezett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolia megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegévenként 22	100 betegévenként 1,4
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabannal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.

** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia, mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.

*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak

\# A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

<u>A mellékhatások táblázatos felsorolása</u>

A felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél rivaroxabannal kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:
nagyon gyakori (≥ 1/10)
gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)
nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)
ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
nagyon ritka (< 1/10 000)
nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegekkel végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás*

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is)[A] Thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis Angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, syncope			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eosinophil pneumonia	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastrointestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés[A], hasmenés, hányás[A]	Szájszárazság			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett transzaminázszint	Májkárosodás Emelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint[A] Emelkedett GGT-szint[A]	Icterus Konjugált bilirubinszint emelkedés (az SGPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül) Cholestasis, Hepatitis (beleértve a hepatocellularis károsodást is)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Pruritus (beleértve a generalizált pruritus nem gyakori eseteit), kiütések, ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés	Urticaria		Stevens-Johnson szindróma /toxicus epidermalis necrolysis DRESS szindróma	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtag-fájdalom[A]	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is)[B], vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését is)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoaguláns okkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz[A], perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema [A]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint[A] Emelkedett lipázszint[A] Emelkedett amilázszint[A]			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás [A]		Vascularis pseudoaneurysma[C]		

A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél

C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothrombotikus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)
* A kiválasztott III. fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxaban alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont, „A vérzés kezelése”). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. a nem beállított, súlyos artériás hypertoniában szenvedő és/vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont „Vérzés kockázata”). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkeznek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.
A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint a kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a rivaroxabannal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ritka esetekben, legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakaszt). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére. Rendelkezésre áll egy specifikus, hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxaban farmakodinámiás hatását antagonizálja (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).
A rivaroxaban túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése
Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy, rivaroxabant kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.
Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek rivaroxabant kapó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlás korlátozott számú nem klinikai adaton is alapul. A vérzéses állapot javulásától függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és a dózis beállítása. Súlyos vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető (lásd 5.1 pont).

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják a rivaroxaban antikoaguláns hatását.
A rivaroxabant kapó egyéneknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexámsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. A rivaroxabant kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticumdezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus
A rivaroxaban a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat.
A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaszkád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxaban nem gátolja a trombint (aktivált II. faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások
Emberben az Xa faktor dózisfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxaban - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel a nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra. A nagy ortopéd sebészeti beavatkozáson átesett betegek

esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 – 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) 13 és 25 mp között változott (a műtét előtti kiindulási értékek 12 és 15 mp között vannak).
Egy egészséges felnőttekben (n=22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának reverzíbilitását az egyszeri adagok (50 IU/kg) két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátumra (PPC), egy 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, IX és X faktorok) és egy 4-faktoros protombinkomplex-koncentrátumra (II, VII, IX és X faktorok). gyakorolt hatásának tanulmányozásával vizsgálták. A 3-faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározottt PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombinképződés reverziójára, mint a 4-faktoros PCC (lásd 4.9 pont).
Az aktivált parciális thromboplasztin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxaban kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxaban-szinteket kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel lehet mérni (lásd 5.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél

A rivaroxaban klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa a rivaroxaban hatékonyságát a VTE, azaz proximalis és distalis mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembolia (PE) megelőzésében olyan betegeken, akik nagy alsó végtagi ortopédsebészeti műtéten estek át. A kontrollált, randomizált, kettős vak RECORD III. fázisú klinikai vizsgálati program keretében több mint 9500 beteget (7050 teljes csípőprotézis műtét és 2531 teljes térdprotézis műtét) vizsgáltak.
Napi egyszeri 10 mg rivaroxaban legalább 6 órával a műtét után történő alkalmazását hasonlították össze napi egyszeri 40 mg enoxaparin 12 órával a műtét előtt elkezdett alkalmazásával.
A rivaroxaban mindhárom III. fázisú vizsgálatban (lásd 4. táblázat) jelentősen csökkentette az összes VTE (bármilyen venográfiásan kimutatott vagy szimptomatikus MVT, nem halálos PE és halál) és a súlyos VTE (proximális MVT, nem halálos PE és VTE okozta halál) előfordulási arányát, melyek az előre meghatározott elsődleges és fő másodlagos hatékonysági végpontok voltak. Továbbá a tüneteket okozó VTE (tüneteket okozó MVT, nem halálos PE, VTE okozta halál) előfordulási aránya mindhárom vizsgálatban alacsonyabb volt a rivaroxabannal kezelt betegeknél, mint az enoxaparinnal kezelteknél.
A fő biztonságossági végpont (nagyfokú vérzés) esetében a 10 mg rivaroxaban kezelésben részesülő betegek arányai hasonlóak voltak a 40 mg enoxaparint használókéval.

4. táblázat: III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó hatékonysági és biztonságossági eredmények

	RECORD 1.			**RECORD 2.**			**RECORD 3.**		
Vizsgált populáció	**4541 teljes csípőízületi protézis beültetésen átesett beteg**			**2509 teljes csípőízületi protézis beültetésen átesett beteg**			**2531 teljes térdízületi protézis beültetésen átesett beteg**		
A kezelés adagja és időtartama a műtét után	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	p	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	p	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	p
Összes VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
Súlyos VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
Tüneteket okozó VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Nagyfokú vérzések	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

A III. fázisú vizsgálatok összesített eredményeinek elemzése alátámasztotta a különálló vizsgálatokból származó adatokat az összes VTE, a súlyos VTE és a tüneteket okozó VTE esetében a napi egyszeri 10 mg rivaroxaban és a napi egyszeri 40 mg enoxaparin összehasonlítása során.

A RECORD III. fázisú vizsgálati programon túlmenően egy, a forgalomba hozatal engedélyezése utáni, beavatkozással nem járó, nyitott elrendezésű, kohort (XAMOS) vizsgálatot végeztek 17 413, csípő- vagy térdtáji nagy ortopédsebészeti műtéten átesett beteggel, annak érdekében, hogy a rivaroxabant valós élethelyzetben hasonlítsák össze egyéb gyógyszeres thrombosis profilaxissal (standard kezelés). Tüneteket okozó VTE a rivaroxaban csoportban (n = 8778) 57 (0,6%) betegnél és a standard kezelés csoportban 88 (1,0%) betegnél fordult elő (n = 8635; HR 0,63; 95%-os CI 0,43-0,91); biztonságossági populáció. Jelentős vérzés a rivaroxaban csoportban 35 (0,4%) betegnél és a standard kezelés csoportban 29 (0,3%) betegnél fordult elő (HR 1,10; 95%-os CI 0,67-1,80). Tehát a vizsgálat eredményei konzisztensek voltak a pivotális randomizált vizsgálatok eredményeivel.

MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxaban klinikai programját úgy tervezték meg, hogy igazolja a rivaroxabannak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint a visszatérés megelőzésében mutatott hatásosságát.

Több mint 12 800 beteget értékeltek négy randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Choice), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták

ebből a vizsgálatból). A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt.
Az első három hétben az akut MVT kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezt 20 mg rivaroxaban követte, naponta egyszer.

Az Einstein PE-ben 4832, akut PE-ben szenvedő betegnél vizsgálták a PE kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatot végző orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt.
Az első három hétben az akut PE kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezt 20 mg rivaroxaban követte, naponta egyszer.

Mind az Einstein DVT, mind az Einstein PE vizsgálatban az összehasonlító kezelés legalább 5 napig alkalmazott enoxaparinból állt, amelyet K-vitamin-antagonistával történő kezeléssel kombináltak addig, amíg a PI/INR a terápiás tartományba nem került (≥2,0). A kezelést K-vitamin-antagonistával folytatták, amelynek az adagját úgy állították be, hogy biztosítsa a 2,0 - 3,0-ás terápiás tartományba eső INR-értéket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197 MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabant hasonlították össze placebóval.

Az Einstein DVT, PE és Extension vizsgálatban ugyanazokat az előre meghatározott elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokat alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt. A meghatározás szerint a másodlagos hatásossági végpont a recidíváló MVT, a nem fatális PE és az összmortalitás által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein Choice vizsgálatban a fatális PE, illetve nem fatális, tünetekkel járó recidíváló MVT, illetve PE megelőzését vizsgálták 3396, igazolt, tünetekkel járó MVT-on és/vagy PE-n átesett betegnél, akik befejezték a 6 - 12 hónapos antikoaguláns kezelést. Azokat a betegeket, akiknél terápiás céltartomány szerint adagolt antikoaguláció javallata állt fenn, kizárták a vizsgálatból. A kezelés időtartama az egyén randomizálásnak dátumától függően legfeljebb 12 hónap volt (medián: 351 nap). A naponta egyszer adott 20 mg rivaroxabant és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabant 100 mg acetilszalicilsav napi egyszeri alkalmazásával hasonlították össze.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein DVT vizsgálatban (lásd 5. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív hazárd: 0,680 [0,443 – 1,042], $p = 0,076$ [szuperioritási próba]). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,67-es relatív hazárdról ([95%-os CI: 0,47 – 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxaban javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 55,4%-ban, 60,1%-ban illetve 62,8%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az

azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő MVT incidenciája (interakciós P = 0,932) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,69 volt (95%-os CI: 0,35 - 1,35).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események), valamint a másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) hasonlóak voltak mindkét kezelési csoport esetén.

5. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3449, tünetekkel járó, akut mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1731**	**Enoxaparin/KVA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1718**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (0,1%)	0
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Súlyos vérzéses esemény	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0001 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 6. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest p = 0,0026 (non-inferioritási próba); relatív hazárd: 1,123 (0,749-1,684)). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,849-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,633-1,139), névleges p-érték p = 0,275). A kezelési időtartam átlagosan 215 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 63%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 57%-ban, 62%-ban illetve 65%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő VTE incidenciája (interakciós p = 0,082) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,642 volt (95%-os CI: 0,277 - 1,484).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) valamivel alacsonyabbak voltak a rivaroxaban kezelési csoportban (10,3% (249/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (11,4% (274/2405)). A másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) előfordulása alacsonyabb volt a rivaroxaban kezelési csoportban (1,1%

(26/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív hazárd 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

6. táblázat: A III. fázisú Einstein PE vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2413**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünetekkel járó PE és MVT	0	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Súlyos vérzéses esemény	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* $p < 0,0026$ (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 1,123 (0,749 – 1,684)

Elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok eredményének egy előre meghatározott, összesített elemzését (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT és PE vizsgálatok összesített hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4131**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Súlyos vérzéses esemény	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 1,75 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,886 (0,661 – 1,186)

Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében az összesített elemzés során 0,771-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,614-0,967), névleges p-érték p = 0,0244).

Az Einstein Extension vizsgálatban (lásd 8. táblázat) az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tekintetében a rivaroxaban szuperiornak bizonyult a placebóhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhez képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél magasabb arányokat észleltek a placebót kapóknál megfigyeltekhez képest.

8. táblázat: A III. fázisú Einstein Extension vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő vénás thromboembolia megelőzésére**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **6 vagy 12 hónap** **N = 602**	**Placebo** **6 vagy 12 hónap** **N = 594**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Súlyos vérzéses esemény	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Naponta egyszer 20 mg rivaroxaban
* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazárd: 0,185 (0,087 – 0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 9. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxaban 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiornak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltekéhez.

9. táblázat: A III. fázisú Einstein Choice vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3396 beteg folytatta a visszatérő vénás thromboembolia megelőző kezelését**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1107**	**Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1127**	**ASA 100 mg naponta egyszer N = 1131**
Medián kezelési időtartam [interkvartilis tartomány]	349 [189 - 362] nap	353 [190 - 362] nap	350 [186 - 362] nap
Tünetekkel járó, visszatérő VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE, MI, stroke vagy nem központi idegrendszeri embólia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Súlyos vérzéses esemény	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE vagy súlyos vérzéses (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)
** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 – 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 – 0,71), p = 0,0009 (névleges érték)
[++] Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,32 (0,18 – 0,55), $p < 0,0001$ (névleges érték)

A III. fázisú EINSTEIN vizsgálaton túl egy prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XALIA) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a recidíváló MVT-t, a jelentős vérzést és a halált is. 5142, akut MVT-s beteget vontak be, hogy a klinikai gyakorlatban vizsgálják a rivaroxaban standard antikoagulációs terápiához viszonyított, hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxaban esetében sorrendben 0,7%, 1,4% és 0,5% volt. Különbségek voltak a betegek kiindulási jellemzőiben, köztük az életkorban, a daganatos megbetegedésben és a beszűkült vesefunkcióban. A kiindulásbeli jellemzők különbségeinek korrigálására egy előre meghatározott hajlamossági pontszám („propensity score”) szerint végzett elemzést használtak, de a fennmaradó zavaró tényezők mindezek ellenére is befolyásolhatják az

eredményeket. A rivaroxaban és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív hazárdok összehasolítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhalálozás sorrendben 0,77-nak (95%-os CI 0,40 – 1,50), 0,91-nak (95%-os CI 0,54 – 1,54) és 0,51-nak (95%-os CI 0,24 – 1,07) adódtak.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 40 000 olyan betegének bevonásával zajlott, akik kórtörténetében nem szerepelt daganatos megbetegedés, a rivaroxabant a DVT és PE kezelésére vagy megelőzésére írták fel. A kórházi felvételhez vezető, tünetekkel járó/klinikailag nyilvánvaló VTE/tromboembóliás események aránya 100 betegévre vonatkoztatva az Egyesült Királyságban megfigyelt 0,64 (95%-os CI 0,40–0,97) és a Németországban megfigyelt 2,30 (95%-os CI 2,11–2,51) között változott. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,31 (95%-os CI 0,23–0,42), a gastrointestinalis vérzés esetében 0,89 (95%-os CI 0,67–1,17), az urogenitalis vérzés esetében 0,44 (95%-os CI 0,26–0,74), valamint az egyéb vérzések esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,54) volt.

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxaban és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átestek thrombosison, antiphospholipid szindrómával diagnosztizáltak és magas a thromboemboliás események kockázata (mindhárom antiphospholipid teszt pozitív: lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek). A 120 fős vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították a rivaroxaban karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxaban kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearence (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabannal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény (4 ischaemiás stroke és 3 myocardialis infarctus). A warfarinnal kezelt betegek esetében nem jelentettek ilyen eseményt. Súlyos vérzés jelentkezett 4 rivaroxabannal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivaroxabant tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a thromboemboliás események megelőzésében, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A rivaroxaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el.
A rivaroxaban orális alkalmazását követően a felszívódás majdnem teljes, és a 2,5 mg-os, illetve 10 mg-os adagot tartalmazó tabletta esetén az orális biohasznosulás az éhgyomri/étkezés utáni állapottól függetlenül magas (80-100%). Az étellel együtt történő bevétel nem befolyásolja a rivaroxaban AUC- vagy C_{max}-értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett. A rivaroxaban 2,5 mg-os, illetve 10 mg-os tabletta étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A rivaroxaban farmakokinetikája napi 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Nagyobb adagokban a rivaroxaban a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel. Ez a jelenség éhgyomri állapotban kifejezettebb, mint táplálkozást követően. A rivaroxaban farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól

40%-ig terjedő tartományban mozog, kivéve a műtét napját és a következő napot, amikor az expozíciós variabilitás magas (70%).
A rivaroxaban felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxaban granulátum a vékonybél proximális részében szabadul fel, az AUC-érték 29%-os és a C_{max}-érték 56%-os csökkenéséről számoltak be a tablettához képest. Az expozíció tovább csökken, ha a rivaroxaban a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxaban gyomortól distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxaban-expozíciót eredményezhet.
A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettáéhoz hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabant almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxaban előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxaban dózisokra is érvényesek.

Eloszlás
A plazmafehérjékhez való kötődése emberben magas, hozzávetőlegesen 92 - 95%, közülük a fő kötő komponens a szérum albumin. Eloszlási térfogata közepes, a V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Biotranszformáció és elimináció
Az alkalmazott rivaroxaban dózis kb. 2/3 része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózis fennmaradó 1/3 része közvetlenül, változatlan, aktív formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletben, főként aktív renális kiválasztás révén.
A rivaroxaban a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxaban a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxaban a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxaban körülbelül 10 l/óra mértékű szisztémás clearance-értékkel az alacsony clearance-értékkel rendelkező anyagok csoportjába tartozik.
1 mg-os adag intravénás beadása után a felezési idő körülbelül 4,5 óra. Oralis beadást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxaban plazmából történő eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Speciális populációk
Nemek közötti különbségek
A férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban.

Időskorú betegek
Idős betegekben a fiatal betegeknél magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, az átlagos AUC-értékek körülbelül 1,5-szer voltak magasabbak, főleg a csökkent (látszólagos) teljes és renális clearance miatt. Nem szükséges az adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák
Szélsőséges testsúlyértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxaban plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.

Etnikai különbségek
A rivaroxaban farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős etnikai különbség a kaukázusi, afroamerikai, spanyol, japán illetve kínai betegek között.

Májkárosodás
Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhotikus betegek (Child-Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxaban farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxaban AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhoticus betegekben (Child-Pugh B stádium) a rivaroxaban átlagos AUC-értékei jelentős mértékben növekedtek (2,3-szeresére) az egészséges önkéntesekhez képest. A nem kötött AUC-érték 2,6-szeres emelkedését figyelték meg. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban renalis kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.
Az Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez lépest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabanra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.
A rivaroxaban ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a cirrhosisos, Child-Pugh B és C stádiumú betegeket is (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás
A rivaroxaban hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékeltek. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) és súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxaban megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetőleg 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxaban óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).

<u>Betegekből származó farmakokinetikai adatok</u>
Azoknál a betegeknél, akik a VTE megelőzésére kapnak napi egyszer 10 mg rivaroxabant, a koncentrációk mértani átlaga (90%-os előrejelzési intervallummal) 2-4 órával és körülbelül 24 órával az adag bevétele után (amely durván megfelel az adagolási intervallum maximális és minimális koncentráció-értékeinek) sorrendben 101 (7 - 273) és 14 (4 - 51) mcg/l-nek adódott.

<u>A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés</u>
Különböző, széles tartományt felölelő adagok (5 - 30 mg naponta kétszer) beadását követően vizsgálták a rivaroxaban plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont

(Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplasztin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxaban koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 s volt, a meredekség pedig 3 - 4 s/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal. A betegek esetében a kiindulási Xa faktor-szintet és PI időt befolyásolta a sebészeti beavatkozás, ami azt eredményezte, hogy különbség volt a műtét utáni napon, illetve az egyensúlyi állapot kialakulása után felvett koncentráció-PI idő görbe meredekségében.

Gyermekek és serdülők
A biztonságosságot és hatásosságot gyermekeknél és legfeljebb 18 éves serdülőknél nem igazolták VTE elsődleges megelőzésének indikációjában.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.
Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.
Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)

Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban-tabletta vízben és almaszószban legfeljebb 4 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/Alumínium buborékcsomagolás 5, 10, 14, 28, 30, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, vagy adagonként perforált, 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazóbuborékcsomagolás.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan gyermekbiztos polipropilén záródugóval és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 30 vagy 90 filmtabletta.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan polipropilén csavarmenetes kupakkal és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 500 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Porrá tört tabletta
A rivaroxaban-tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután ellenőrizték, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik-e el. Utána a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, ez ugyanis csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 10 mg-os tabletta alkalmazása után közvetlenül nem szükséges enterális táplálás.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039

Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/012-023

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg rivaroxaban filmtablettánként

Ismert hatású segédanyag
20,920 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Piros színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 5,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL” dombornyomással, másik oldalán „2” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több rizikófaktor áll fenn, mint például pangásos szívelégtelenség, hypertonia, életkor ≥ 75 év, diabetes mellitus, korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtt betegeknél. (A hemodinamikailag instabil betegekkel kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

Gyermekek és serdülők
Vénás thromboembolia (VTE) kezelése, valamint VTE megelőzése 30 kg és 50 kg közötti testtömegű gyermekeknél és (18 évesnél fiatalabb) serdülőknél, legalább 5 nappal a kezdeti parenterális antikoaguláns kezelés után.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
Stroke és systemás embolisatio megelőzése felnőtteknél
Az ajánlott adag naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális adag is.

A Rivaroxaban Accord-dal végzett kezelést hosszú távon kell folytatni, feltéve ha a stroke és a systemas embolisatio megelőzéséből származó előnyök meghaladják a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ha kimaradt egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlottaknak megfelelően. Nem szabad kétszeres adagot bevenni ugyanazon a napon a kimaradt adag pótlására.

MVT kezelése, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtteknél
Az akut MVT vagy PE kezdeti kezelésére az ajánlott adag az első három héten naponta kétszer 15 mg, amelyet naponta 20 mg követ a fenntartó kezelés és a recidíváló MVT és PE megelőzése céljából.

Rövid időtartamú (legalább 3 hónapos) terápia mérlegelendő azoknál a MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegeknél, akiknél jelentős átmeneti kockázati tényezők (például a közelmúltban történt nagyobb műtét vagy trauma) provokálta a MVT-t, illetve PE-t. Hosszabb időtartamú terápia mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a provokált MVT vagy PE nem áll összefüggésben jelentősebb átmeneti kockázati tényezőkkel, a MVT-t vagy PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

Amennyiben a recidíváló MVT és PE hosszan tartó megelőzése indikált (a MVT, illetve PE miatt alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően), a javasolt adag naponta egyszer 10 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a recidíváló MVT, illetve PE kockázata magasnak tekinthető, például akiknél szövődményes kísérőbetegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételten MVT vagy PE jelentkezett naponta egyszer 10 mg rivaroxaban alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg rivaroxaban alkalmazását kell mérlegelni.

A terápia időtartamát és az adagot egyénre szabottan, a kezelésből származó előny vérzési kockázattal szembeni gondos mérlegelése után kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

	Időtartam	**Adagolási rend**	**Napi összdózis**
Recidíváló MVT és PE megelőzése és kezelése	1 - 21. nap	Naponta kétszer 15 mg	30 mg
	A 22. naptól kezdődően	Naponta egyszer 20 mg	20 mg
Recidíváló MVT és PE megelőzése	A DVT-re, illetve PE-re alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően	Naponta egyszer 10 mg vagy naponta egyszer 20 mg	10 mg vagy 20 mg

A 15 mg-os adagról a 21. napot követően a 20 mg-os adagra való áttérés megkönnyítése érdekében az MVT/PE kezelésére szolgáló Rivaroxaban Accord az első 4 hét kezelését elindító kezdőcsomagban is elérhető.

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési szakasz (1 - 21. nap) alatt kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, mivel így biztosíthatja a 30 mg rivaroxaban/nap bevitelét. Ebben az esetben egyszerre két darab 15 mg-os tablettát is be lehet venni. A következő napon a betegnek folytatnia kell a szokásos naponta kétszer 15 mg bevételét az ajánlásnak megfelelően.

Ha a napi egyszeri adaggal végzett kezelési szakban kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az

ajánlásnak megfelelően. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres adagot bevenni a kimaradt adag pótlására.

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
A Rivaroxaban Accord-kezelést gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél legalább 5 nappal a kezdeti parenterális antikoaguláns kezelés után kell megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámolni.
- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén:
  15 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 50 kg vagy azt meghaladó testtömeg esetén:
  20 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén olvassa el más, piaci forgalomban levő, orális szuszpenzióhoz való rivaroxaban granulátumot tartalmazó gyógyszerkészítmények Alkalmazási előírását.

A gyermek testtömegét monitorozni és a dózist ellenőrizni kell rendszeresen! Ezzel biztosítható a terápiás adag fenntartása. A dózis-beállítást csak a testtömegváltozás alapján szabad módosítani.
A kezelést legalább 3 hónapig kell folytatni gyermekeknél és serdülőknél. A kezelés legfeljebb 12 hónapig meghosszabbítható, amennyiben az klinikailag szükséges. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok gyermekektől, amelyek alátámasztanák a dózis hat havi kezelés utáni csökkentését. Egyedileg kell felmérni a kezelés 3 hónapon túli folytatásával járó előnyöket és kockázatokat, mérlegelve a thrombosis kiújulásának kockázatát a lehetséges vérzés kockázatával szemben.

Ha kimarad egy dózis, azt a lehető leghamarabb pótolni kell, amint észrevették, de csakis azon a napon, amikor egyébként is esedékes lenne. Ha ez nem lehetséges, a beteg hagyja ki az adagot és folytassa a kezelést a következő előírt adaggal. A beteg ne vegyen be két adagot egy kimaradt adag pótlására!

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) rivaroxabanra
- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése:
  a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Accord-kezelést megkezdeni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) ≤ 3,0.
- Az MVT, PE kezelése, valamint az újbóli előfordulás megelőzése felnőtteknél, és a VTE kezelése és az ismétlődés megelőzése gyermekeknél:
  a KVA-kezelést abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Accord-kezelést el kell kezdeni, ha az INR ≤ 2,5.

A KVA-ról rivaroxabanra történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett INR-értéket lehet mérni a rivaroxaban bevétele után. Az INR nem alkalmas a rivaroxaban antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás rivaroxabanról K-vitamin-antagonistára (KVA)
A rivaroxabanról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.
A rivaroxabanról KVA-ra átálló betegeknél a rivaroxabant és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz. Az átállási időszak első két napján a KVA hagyományos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a rivaroxabant és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag rivaroxaban bevételétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag rivaroxaban bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord

szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:
A Rivaroxaban Accord-ról KVA-ra átálló gyermekeknek folytatniuk kell a Rivaroxaban Accord alkalmazását 48 órán keresztül a KVA első dózisát követően. Két napi egyidejű alkalmazás után meg kell határozni az INR-t a Rivaroxaban Accord következő esedékes dózisa előtt. A Rivaroxaban Accord és a KVA egyidejű alkalmazását addig tanácsos folytatni, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord szedését, akkor az utolsó adag bevételét követő 24 óra elteltével megbízhatóan végezhető INR-vizsgálat (lásd fent, valamint 4.5 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról rivaroxabanra
Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a rivaroxaban-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdeni, mielőtt a következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparinok) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás rivaroxabanról parenterális antikoagulánsra
Abba kell hagyni a Rivaroxaban Accord alkalmazását, és a parenterális antikoaguláns első adagját a rivaroxaban következő adagja bevételének időpontjában kell beadni.

Speciális populációk
Vesekárosodás
Felnőttek:
A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Accord-ot az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegekre az alábbi adagolási javaslat vonatkozik:

- nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke és systemás embolisatio megelőzésére az ajánlott adag naponta egyszer 15 mg (lásd 5.2 pont).

- MVT kezelésére, PE kezelésére és a visszetérő MVT valamint PE megelőzésére: a betegeket naponta kétszer 15 mg-gal kell kezelni az első három héten. Ezután, amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 20 mg, az adag napi egyszer 20 mg-ról napi egyszer 15 mg-ra való csökkentését meg kell fontolni, ha a beteg becsült vérzési kockázata nagyobb, mint a recidíváló MVT és PE kockázata. A 15 mg alkalmazásának ajánlása farmakokinetikai modellezésen alapul, és nem vizsgálták ebben a klinikai környezetben (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).
  Amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 10 mg, ennek módosítása nem szükséges.

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

- Enyhe vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta 50 – ≤80 ml/perc/1,73 m^2): nem szükséges a dózis módosítása a felnőttektől származó adatok, valamint a gyermekgyógyászati betegektől származó korlátozott adatok alapján (lásd 5.2 pont).
- Közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta <50 ml/perc/1,73 m^2): a Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, mert nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
A Rivaroxaban Accord ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumban szenvedő cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont). A májkárosodásos gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

Időskorú betegek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testsúly
Nem szükséges az adag módosítása felnőtteknél (lásd 5.2 pont)
Gyermekgyógyászati betegeknél a dózist a testtömeg alapján határozzák meg.

Nemi különbségek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Kardioverzió előtt álló betegek
A Rivaroxaban Accord kezelés elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is.
A Rivaroxaban Accord terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánssal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdeni a megfelelő antikoaguláltsági állapot biztosítása érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pontok). A kardioverzió elvégzése előtt minden beteg esetében meg kell győződni arról, hogy a beteg a Rivaroxaban Accord filmtablettát a felírtaknak megfelelően szedte. A döntést a terápia megkezdéséről és időtartamáról a kardioverzión áteső betegekre vonatkozó antikoaguláns terápia irányelveinek figyelembevételével kell meghozni.

Stent beültetéssel járó percutan coronaria intervención (PCI) áteső, nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek
Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a maximum 12 hónapig alkalmazott, 15 mg rivaroxaban napi egyszeri, csökkentett dózisának (vagy napi egyszeri 10 mg rivaroxaban a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél [kreatinin-clearence 30 - 49 ml/perc]) P2Y12-inhibitorhoz történő hozzáadásával az olyan, nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik orális antikoagulációra szorulnak, és stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) esnek át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord biztonságosságát és hatásosságát 0 – <18 éves gyermekek esetében még nem igazolták stroke és systemás embolisatio megelőzése indikációjában nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Emiatt alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél kizárólag VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése indikációban ajánlott.

Az alkalmazás módja

Felnőttek
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A tablettát étellel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tabletta
Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Accord tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Accord 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadását azonnal enteralis táplálásnak kell követnie.
A porrá tört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni *(lásd 5.2 és 6.6 pontok)*.

30 kg és 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A betegnek javasolni kell, hogy folyadékkal nyelje le a tablettát és étkezés közben vegye azt be (lásd 5.2 pont). A tablettákat körülbelül 24 óra különbséggel kell bevenni.

Ha a beteg azonnal kiköpi az adagot, vagy a dózis bevételét követő 30 percen belül hány, akkor újabb adagot kell alkalmazni. Azonban, ha a beteg több, mint 30 perccel az adag bevétele után hány, az adagot nem szabad újra bevenni, hanem a következő dózist a szokásos ütemezés szerint kell alkalmazni.

Nem szabad feldarabolni a tablettát abból a célból, hogy a tabletta teljes adagjának egy részét alkalmazzák.

Porrá tört tabletta
Azoknál a betegeknél, akik nem tudják lenyelni a teljes tablettát, a rivaroxaban granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményt kell alkalmazni. Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el azonnal, 15 mg rivaroxaban előírt dózisa előállítható egy 15 mg-os vagy egy 20 mg-os tabletta porrá törésével, amely közvetlenül alkalmazás előtt összekeverhető vízzel vagy almapürével, majd szájon át alkalmazható.
A porrá tört tabletta nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán keresztül is beadható (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), kis molekulatömegű heparin (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin derivátumok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixaban, stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhosisos betegeket is (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt.

Vérzés kockázata
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Accord alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont).
A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Bár a rivaroxaban-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxaban-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxaban-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok olyan cerebrális vénás és sinus thrombosisban szenvedő gyermekek esetében, akiknél központi idegrendszeri fertőzést is diagnosztizáltak (lásd 5.1 pont). A vérzési kockázatot alaposan értékelni kell a rivaroxaban kezelés megkezdése és folytatása alatt.

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő felnőtt betegeknél a rivaroxaban plazmaszintje jelentősen emelkedhet (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Accord-ot óvatosan kell alkalmazni olyan

betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15 - 29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).
A Rivaroxaban Accord elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxaban plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont).
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m^2), ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV-proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteineket (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxaban plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok olyan gyermekektől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t is egyaránt erősen gátló, szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav és thrombocytaaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor-bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 pont).

Egyéb vérzéses kockázati faktorok
Az egyéb antithrombotikus gyógyszerekhez hasonlóan a rivaroxaban nem ajánlott a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:
- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy korábbi tüdővérzés

Daganatos betegek
A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antitrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxaban-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.
Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxaban alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek
A rivaroxaban nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknél, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak

alátámasztására, hogy a rivaroxaban megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Accord-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Stent beültetéssel járó percutan coronaria intervención (PCI) áteső, nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek
Rendelkezésre állnak klinikai adatok egy beavatkozással járó vizsgálatból, melynek fő célja a biztonságosság értékelése volt stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrullációban szenvedő betegeknél. A hatásosságra vonatkozó adatok ebben a populációban korlátozottak (lásd 4.2 és 5.1 pontok). Nem állnak rendelkezésre adatok az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében stroke/transiens ischaemiás attack (TIA) szerepel.

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges
A Rivaroxaban Accord nem ajánlott a nem frakcionált heparin alternatívájaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxaban nem javasoltak olyan thrombosison átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin anatagonista kezeléshez képest.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció
Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának veszélye, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet. Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 15 mg használatával kapcsolatban.
A rivaroxaban és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxaban farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxaban antikoaguláns hatása alacsonyra tehető. Ugyanakkor a megfelelően alacsony antikoaguláns hatás eléréséhez szükséges pontos időzítés nem ismert egy adott beteg esetében és mérlegelni kell a diagnosztikai eljárás sürgősségével szemben.
Az epidurális katéter eltávolítására vonatkozó ajánlás az általános farmakokinetikai jellemzőkön alapul, és a felezési idő kétszeresénél javasolt, vagyis a rivaroxaban utolsó alkalmazása után legalább 18 órának kell eltelnie fiatal felnőtt betegek, és legalább 26 órának

kell eltelnie idős betegek esetében (lásd 5.2 pont). A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxaban következő adagjának alkalmazása előtt.
Traumatizáló punkció esetén a rivaroxaban alkalmazását 24 órával el kell halasztani.
Nincsenek rendelkezésre álló adatok arról, hogy mikor kell behelyezni vagy eltávolítani a neuraxiális katétert gyermekeknél a Rivaroxaban Accord-kezelés ideje alatt. Ilyen esetekben a rivaroxaban alkalmazását abba kell hagyni és egy rövid hatású parenterális véralvadásgátló alkalmazását meg kell fontolni.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után
Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord 15 mg filmtablettát legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges, és egybeesik az orvos klinikai megítélésével.
Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.
A Rivaroxaban Accord szedését a lehető leghamarabb el kell kezdeni az invazív vagy műtéti beavatkozás után, azzal a feltétellel, ha ezt az adott klinikai helyzet lehetővé teszi, illetve a kezelőorvos megítélése szerint megfelelő vérzéscsillapítást alkalmaztak (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek
Az életkor növekedésével növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.2 pont).

Bőrreakciók
A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban alkalmazásával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/ a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknél ezeknek a reakcióknak vélhetően a kezelés korai szakaszában van a legnagyobb kockázata: az esetek túlnyomó többségében a reakció kezdete a kezelés első heteire esett. A rivaroxaban-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk
A Rivaroxaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag
„nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Gyermekgyógyászati populációban nem ismert az interakciók mértéke. Gyermekek és serdülők esetében az alábbi, felnőtteknél gyűjtött interakciós adatokat, valamint a 4.4 pontban megfogalmazott figyelmeztetéseket kell figyelembe venni.

CYP3A4 és P-gp inhibitorok
A rivaroxaban ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxaban átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a rivaroxaban alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itrakonazol,

vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabannak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A klaritromicin (500 mg naponta kétszer) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxaban AUC 1,5-szeres és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését okozta. A klaritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében: lásd 4.4 pont).

A CYP3A4-et és a P-gp-t közepes mértékben gátló eritromicin (500 mg naponta háromszor) alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC- és C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. Az eritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Az eritromicin és a vesekárosodás hatása additív (lásd 4.4 pont).

A flukonazol (naponta egyszer 400 mg), amely közepes erősségű CYP3A4-gátlónak tekinthető, a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazollal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

Mivel korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a dronedaronnal kapcsolatban, a rivaroxabannal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok

Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxaban (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető a Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási teszteket (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxaban farmakokinetikai jellemzőit.
A fokozott vérzési kockázat miatt óvatosan kell eljárni, ha a betegek egyidejűleg egyéb antikoaguláns kezelésben is részesülnek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

NSAID-k / thrombocyta-aggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxaban (15 mg) és 500 mg naproxen együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.
A rivaroxabant 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.
A klopidogrél (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabannal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID szereket (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytaaggregáció-gátlókat szed, mert ezek a készítmények jellemzően fokozzák a vérzési kockázatot (lásd 4.4 pont).

SSRI-k/SNRI-k
Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél, ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A rivaroxaban klinikai programjában történt egyidejű alkalmazásukkor a súlyos, illetve nem súlyos, klinikailag jelentős vérzések számszerűen magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg az összes kezelési csoportban.

Warfarin
A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabanra (20 mg) vagy rivaroxabanról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 - 3,0) az additív hatásnál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidőt/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg az aPTI-re gyakorolt hatás, a Xa faktor aktivitására kifejtett gátlás és az endogén trombin potenciál tekintetében additív hatást észleltek.
Ha az átállási szakaszban a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxaban hatását mutatta.
Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxaban C_{min}–értékénél használható (a rivaroxaban előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxaban a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban.
A warfarin és a rivaroxaban között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4 induktorok
A rivaroxaban és az erős CYP3A4 induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxaban együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*) ugyancsak a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraval történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések
Nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás a rivaroxaban midazolammal (CYP3A4 szubsztrát), digoxinnal (P-gp szubsztrát), atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor. A rivaroxaban nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.

Laboratóriumi paraméterek
Az alvadási paramétereket (pl. PI, aPTI, HepTest) a rivaroxaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán, a Rivaroxaban Accord alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxaban-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Accord alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység
Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabannal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rivaroxaban kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Jelentettek mellékhatásként ájulást (gyakoriság: nem gyakori) és szédülést (gyakoriság: gyakori) (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik ilyen mellékhatásokat tapasztalnak, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A rivaroxaban biztonságosságát tizenhárom, pivotális III. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 1. táblázat).
Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermekgyógyászati korú beteg kapott rivaroxabant.

felnőtteknél, amelyekben 53 103, rivaroxabant kapó beteg vett részt, valamint két II. fázisú és egy III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban, amelyekben 412 beteg vett részt. A III. fázisú vizsgálatok felsorolását lásd 1. táblázat.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT), tüdőembolia (PE) kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1 - 21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	329	A testtömeghez igazított dózis, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló a MVT miatt napi egyszeri 20 mg rivaroxabannal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	12 hónap
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	7750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt adva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3 256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabant kapott betegek
**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxaban-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés volt (2. táblázat) (lásd még 4.4 pont, valamint alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” cím alatt). A leggyakrabban jelentett vérzések közé az epistaxis (4,5%), illetve a gyomor- és bélrendszeri vérzések (3,8%)

tartoztak.

2. táblázat: A vérzés* és az anaemia eseteinek előfordulási gyakorisága a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett, befejezett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolia megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegévenként 22	100 betegévenként 1,4
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabannal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.
** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia, mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.
*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak
\# A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

<u>A mellékhatások táblázatos felsorolása</u>
A felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél rivaroxabannal kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:
nagyon gyakori (≥ 1/10)
gyakori: (≥ 1/100– < 1/10)
nem gyakori: (≥ 1/1000– < 1/100)
ritka: (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
nagyon ritka (< 1/10 000)
nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegekkel végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás*

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is)[A] Thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis Angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, syncope			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eosinophil pneumonia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastrointestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés[A], hasmenés, hányás[A]	Szájszárazság			

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett transzaminázszint	Májkárosodás Emelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint[A] Emelkedett GGT-szint[A]	Icterus Konjugált bilirubinszint emelkedés (az SGPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül) Cholestasis, Hepatitis (beleértve a hepatocellularis károsodást is)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Pruritus (beleértve a generalizált pruritus nem gyakori eseteit), kiütések, ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés	Urticaria		Stevens-Johnson szindróma /toxicus epidermalis necrolysis DRESS szindróma	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtagfájdalom[A]	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is)[B], vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoaguláns okkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz[A], perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema [A]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint[A] Emelkedett lipázszint[A] Emelkedett amilázszint[A]			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás[A]		Vascularis pseudoaneurysma[C]		

A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél

C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothromboticus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)

* A kiválasztott III. fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxaban alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont: A vérzés kezelése). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. a nem beállított, súlyos artériás hypertoniában szenvedő és/vagy a haemostasist befolyásoló gyógyszereket egyidejűleg szedő betegeknél (lásd „Vérzés kockázata”, 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkezhetnek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.
A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint a kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a rivaroxabannal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése
A gyógyszerbiztonságosság értékelése gyermekeknél és serdülőknél két II. fázisú és egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, újszülöttől 18 éves kor alatti gyermekgyógyászati betegeken végzett vizsgálat biztonságossági adatain alapszik. A biztonságossági eredmények általában hasonlóak voltak a rivaroxaban és az összehasonlító készítmény esetében a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban. Összességében a rivaroxabannal kezelt 412 gyermek és serdülő esetében a gyógyszerbiztonságossági profil hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez és konzisztens volt a különböző életkorú alcsoportokban, mindazonáltal az értékelést korlátozza a betegek csekély száma.
Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a fejfájást (nagyon gyakori, 16,7%), a lázat (nagyon gyakori, 11,7%), az orrvérzést (nagyon gyakori, 11,2%), a hányást (nagyon gyakori, 10,7%), a tachycardiát (gyakori, 1,5%), a bilirubinszint emelkedését (gyakori, 1,5%) és a konjugált bilirubin szintjének emelkedését (nem gyakori, 0,7%) nagyobb gyakorisággal jelentették, mint a felnőtteknél. A felnőtt populációval konzisztensen a már menstruáló serdülő lányok 6,6%-ánál (gyakori) figyeltek meg menorrhagiát. A felnőtt populációban a forgalomba hozatalt követően megfigyelt thrombocytopenia a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban gyakori volt (4,6%). A gyógyszermellékhatások a gyermekgyógyászati betegeknél elsősorban enyhe–közepes súlyosságúak voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Felnőtteknél ritka esetekben, legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése" szakaszt). Gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás" következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére felnőtteknél, gyermekeknél azonban nem állnak rendelkezésre a terápiás dózist meghaladó adagokra vonatkozó adatok.
Rendelkezésre áll egy specifikus hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxaban farmakodinámiás hatását antagonizálja felnőtteknél; gyermekeknél viszont az alkalmazása nem megalapozott (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).
A rivaroxaban túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése
Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabant kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van felnőtteknél. Gyermekeknél a populációs farmakokinetikai modellezési megközelítések használatával becsült felezési idő rövidebb (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.
Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek rivaroxabant kapó felnőtteknél és gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlás korlátozott számú nem-klinikai adaton is alapul. A vérzéses állapot javulásától függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és a dózis beállítása. Súlyos vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető (lásd 5.1 pont).

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják a rivaroxaban antikoaguláns hatását.
A rivaroxabant kapó felnőtteknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexámsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. Nincsenek tapasztalatok ezeknek a szereknek a rivaroxabant kapó gyermekeknél történő alkalmazásáról. A rivaroxabant kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum dezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus
A rivaroxaban a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat.
A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaszkád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxaban nem gátolja a trombint (aktivált II. faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások
Emberben a Xa faktor dózisfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxaban - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel a nemzetközi normalizált arány (INR) csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra.
A MVT és PE kezelésére és az ismétlődés megelőzésére rivaroxbant szedő betegeknél a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 - 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 17 és 32 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális szintnél (8 - 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén (18 - 30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.
A nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, a stroke és systemás embolisatio megelőzésére rivaroxabant kapó betegek esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 1 - 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás idején) a naponta egyszer 20 mg-mal kezelt betegeknél 14 és 40 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 10 és 50 mp között változott. A minimális szintnél (16 - 36 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 12 és 26 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 12 és 26 mp között változott.
Egy egészséges felnőttekkel (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának reverzíbilitását vizsgálták két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátum (PPC).[egy 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protombinkomplex-koncentrátum (II, VII, IX és X faktorok)] egyszeri adagjainak (50 IU/kg) hatására. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározottt PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombinképződés reverziójára, mint a 4 faktoros PCC (lásd 4.9 pont).
Az aktivált parciális thromboplasztin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxaban kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxaban-szinteket kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel lehet mérni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A PI (Neoplastin reagens), az aPTI és az anti-Xa vizsgálata (kalibrált kvantitatív teszttel) szoros összefüggést mutat a plazmakoncentrációval gyermekeknél. Az anti-Xa és a plazmakoncentráció összefüggése lineáris, a görbe meredeksége közel 1. Előfordulhatnak a megfelelő plazmakoncentrációhoz képest magasabb vagy alacsonyabb anti-Xa-értékekkel járó egyedi eltérések.

Nem szükséges a véralvadási paraméterek rutinszerű monitorozása a rivaroxabannal végzett klinikai kezelés során. Klinikailag javallott esetben azonban a rivaroxaban koncentrációja megmérhető kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel, mikrogramm/liter értékben kifejezve (az 5.2 pontban található 13. táblázat mutatja be a rivaroxaban gyermekeknél megfigyelt plazmakoncentrációit). A meghatározás alsó határértékét kell figyelembe venni, amikor anti-Xa teszttel végzik el a rivaroxaban plazmakoncentrációjának mennyiségi meghatározását gyermekeknél. Nem állapítottak meg hatásossági vagy biztonságossági eseményekre vonatkozó küszöbértéket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél

A rivaroxaban klinikai programját arra tervezték, hogy a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél kimutassa a rivaroxabannak a stroke és a systemás embolisatio megelőzésében mutatott hatásosságát.

A pivotális, kettős-vak ROCKET AF-vizsgálatban 14 264 beteget soroltak be a naponta egyszer 20 mg rivaroxabant (naponta egyszer 15 mg, ha a kreatinin-creatinance 30 – 49 ml/perc) kapó vagy 2,5-es INR célértékre (terápiás tartomány 2,0 - 3,0) titrált warfarin-terápiát kapó csoportba. A kezelési idő középértéke 19 hónap volt, míg az összesített kezelési időtartam legfeljebb 41 hónap volt.

A betegek 34,9%-át kezelték acetilszalicilsavval, míg 11,4%-át III. osztályú antiaritmiás szerrel, beleértve az amiodaront is.

A rivaroxaban non-inferior volt a warfarinhoz képest a stroke és a nem központi idegrendszeri systemás embolisatio által alkotott elsődleges kompozit végpont tekintetében. A protokoll szerint kezelt populációban stroke vagy systemás embolisatio 188 rivaroxabannal kezelt betegnél (1,71% évente) és 241 warfarinnal kezelt betegnél (2,16% évente) alakult ki (relatív hazárd 0,79; 95%-os CI, 0,66 - 0,96; non-inferioritási P < 0,001). A kezelési szándék szerint (intention to treat, ITT) elemzett összes randomizált beteg között az elsődleges végpont 269 rivaroxabannal kezelt betegnél (2,12% évente) és 306 warfarinnal kezelt betegnél (2,42% évente) fordultak elő (relatív hazárd 0,88; 95%-os CI, 0,74 - 1,03; non-inferioritási P < 0,001; szuperioritási P = 0,117). A másodlagos végpontok eredményei a kezelési szándék szerinti elemzés szerinti hierarchia sorrendjében a 4. táblázatban találhatók.

A warfarin-csoportba tartozó betegek között az INR-értékek a terápiás tartományba estek (2,0 - 3,0) az idő átlagosan 55%-ában (medián 58%, kvartilisek közötti távolság 43-71). A rivaroxaban hatása nem különbözött a centrumok TTR szintjétől függően (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) az egyforma méretű kvartilisekben (interakciós P = 0,74). A centrumok szerinti legmagasabb kvartilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,74 volt (95%-os CI, 0,49 - 1,12).

A fő biztonságossági végponttal (súlyos és nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események) kapcsolatos előfordulási arányok mindkét kezelési csoportban hasonlóak voltak (lásd 5. táblázat).

4. táblázat: A III. fázisú ROCKET AF vizsgálat hatásossági eredményei

Vizsgálati populáció	**ITT szerinti hatásosság elemzés nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Warfarin 2,5-ös INR-értékre titrálva (terápiás tartomány: 2,0 - 3,0)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték, szuperioritás teszt**
Stroke és nem központi idegrendszeri systemás embolisatio	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Stroke, nem központi idegrendszeri systemás embolisatio és vascularis eredetű halál	572 (4,51)	609 (4,81)	0.94 (0,84 - 1,05) 0,265
Stroke, nem központi idegrendszeri systemás embolisatio, vascularis eredetű halál és myocardialis infarctus	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Nem központi idegrendszeri systemás embolisatio	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Myocardialis infarctus	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

5. táblázat: A III. fázisú ROCKET AF vizsgálat biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek[a)]**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Warfarin 2,5-ös INR-értékre titrálva (terápiás tartomány: 2,0 – 3,0)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték**
Súlyos és nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Súlyos vérzéses események	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Vérzés miatt bekövetkező halál*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritikus szervbe történő vérzés*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intracranialis vérzés*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Haemoglobinszint csökkenése*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
2 vagy több egység vörösvértest-koncentrátum vagy teljes vér transzfúziója*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Összhalálozás	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) biztonsági populáció, kezelés alatt (safety population, on treatment)
* névlegesen szignifikáns

A III. fázisú ROCKET AF vizsgálaton túl egy prospektív, egykarú, engedélyezést követő, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XANTUS) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a thromboemboliás eseményeket és a jelentős vérzést. 6704, nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontak be a stroke és a nem központi idegrendszeri eredetű systemas embolisatio klinikai gyakorlatban történő megelőzésének vizsgálatába. Az átlagos $CHADS_2$ pontszám 1,9-nek, a HAS-BLED pontszám 2,0-nek adódott a XANTUS során, szemben a ROCKET-AF átlagosan 3,5-es és 2,8-es $CHADS_2$, illetve HAS-BLED pontszámaival. Jelentős vérzés 2,1 per 100 betegév gyakorisággal jelentkezett. Halálos vérzést 0,2 per 100 betegév gyakorisággal, és intracranialis vérzést 0,4 per 100 betegév

gyakorisággal jelentettek. Stroke-ot vagy nem központi idegrendszeri eredetű systemas embolisatiót 0,8 per 100 betegév gyakorisággal jegyeztek fel.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 162 000 betegének bevonásával zajlott, a rivaroxabant a stroke és a szisztémás embólia megelőzésére írták fel nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek számára. Az ischemiás stroke események aránya 100 betegévre vonatkoztatva 0,70 (95%-os CI 0,44–1,13) volt. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,43 (95%-os CI 0,31–0,59), a gastrointestinalis vérzés esetében 1,04 (95%-os CI 0,65–1,66), az urogenitalis vérzés esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,53), valamint az egyéb vérzések esetében 0,40 (95%-os CI 0,25–0,65) volt.

Kardioverzió előtt álló betegek
A rivaroxaban kardiovaszkuláris események megelőzése szempontjából dózismódosított KVA-val (2:1 randomizált) történő összehasonlítása céljából egy prospektív, randomizált, nyílt, multicentrikus, vakosított végpontú tanulmányozó vizsgálatot (X-VERT) végeztek 1504 nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, kardioverzióra előjegyzett beteg (orális antikoaguláns terápiában nem részesült és előkezelt) bevonásával. A TEE irányított (1 -5 napig előkezelt) vagy a hagyományos kardioverzió (legalább három hétig előkezelt) stratégiákat alkalmazták. Az elsődleges hatékonysági végpont (minden stroke, tranziens ischemiás attack, nem-CNS-szisztémás embólia, myocardialis infarctus (MI) és kardiovaszkuláris halál) 5 beteg (0,5%) esetében jelentkezett a rivaroxaban csoportban (n = 978) és 5 beteg (1,0%) esetében a KVA csoportban (n = 492, RR 0,50, 95%-os CI 0,15-1,73, módosított ITT populáció). Az elsődleges biztonságossági kimenetel (jelentős vérzés) 6 (0,6%) és 4 (0,8%) beteg esetében történt a rivaroxaban (n = 988) ill. a KVA (n = 499) csoportokban (RR 0,76, 95%-os CI 0,21 - 2,67; biztonsági populáció). Ez a feltáró vizsgálat hasonló hatékonyságot és biztonságosságot mutatott a rivaroxaban és a KVA kezelt betegcsoportokban a kardioverzió tekintetében.

Stent beültetésessel járó percután coronaria intervención (PCI) áteső, nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek
Két rivaroxaban és egy KVA kezelési rend biztonságosságának összehasonlítására egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálatot (PIONEER AF-PCI) végeztek 2124, nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, primer atherosclerosis miatt stent beültetéses PCI kezelésen átesett beteggel. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták egy összesen 12 hónapos kezelésre. Azok a betegek, akiknek a kórelőzményében stroke vagy TIA szerepelt, kizárásra kerültek.
Az 1. csoport 15 mg rivaroxabant kapott naponta egyszer (naponta egyszer 10 mg-ot azok a betegek, akiknek a kreatinin-clearence-e 30 – 49 ml/perc volt) és mellé P2Y12 inhibitort. A 2. csoport 2,5 mg rivaroxabant kapott naponta kétszer, és mellé kettős TAG-ot (kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezelés, például klopidogrél 75 mg [vagy alternatívaként P2Y12 inhibitor], alacsony dózisú acetilszalicilsavval [ASA] 1, 6 vagy 12 hónapig, majd naponta egyszer 15 mg rivaroxabant (vagy 10 mg azok a betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearence-e 30 – 49 ml/perc volt) és mellé alacsony dózisú ASA-t. A 3. csoport beállított dózisú KVA-t és kettős TAG-ot kapott 1, 6 vagy 12 hónapon keresztül, majd beállított dózisú KVA-t és alacsony dózisú ASA-t.
Az elsődleges biztonságossági végpont, a klinikailag jelentős vérzéses események sorrendben 109 (15,7%), 117 (16,6%) és 167 (24%) betegnél jelentkeztek az 1. csoportban, a 2. csoportban és a 3. csoportban (HR 0,59; 95%-os CI 0,47 - 0,76; p < 0,001, és HR 0,63, 95%-os CI 0,50 - 0,80; p < 0,001, sorrendben). A másodlagos végpont (CV halál, MI vagy stroke cardiovascularis eseményekből álló összetett végpont) 41 (5,9%), 36 (5,1%) és 36 (5,2%)

betegnél jelentkezett rendre az 1. csoportban, a 2. csoportban és a 3. csoportban. Mindegyik rivaroxaban kezelési rend esetében a klinikailag jelentős vérzéses események jelentős csökkenése látszott a KVA kezeléshez képest a stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A PIONEER AF-PCI elsődleges célja a biztonságosság értékelése volt. A hatásosságra vonatkozó adatok (beleértve a thromboemboliás eseményeket is) ebben a populációban korlátozottak.

MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése
A rivaroxaban klinikai programját arra tervezték, hogy igazolja a rivaroxabannak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint az ismételt fellépés megelőzésében mutatott hatásosságát.
Több mint 12 800 beteget értékeltek négy randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Choice), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut MVT kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Az Einstein PE-ben 4832, akut PE-ben szenvedő betegnél vizsgálták a PE kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatot végző orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut PE kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Mind az Einstein DVT, mind az Einstein PE vizsgálatban az összehasonlító kezelés legalább 5 napig alkalmazott enoxaparinból állt, amelyet K-vitamin-antagonistával történő kezeléssel kombináltak addig, amíg a PI/INR a terápiás tartományba nem került (≥2,0). A kezelést K-vitamin-antagonistával folytatták, amelynek az adagját úgy állították be, hogy biztosítsa a 2,0 - 3,0-ás terápiás tartományba eső INR-értéket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabant placebóval hasonlították össze.

Az Einstein DVT, PE és Extension vizsgálatban ugyanazokat az előre meghatározott elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokat alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt. A meghatározás szerint a másodlagos hatásossági végpont a recidíváló MVT, a nem fatális PE és az összmortalitás által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein Choice vizsgálatban a fatális PE, illetve nem fatális, tünetekkel járó recidíváló MVT, illetve PE megelőzését vizsgálták 3396, igazolt, tünetekkel járó MVT-on és/vagy PE-n átesett betegnél, akik befejezték a 6 - 12 hónapos antikoaguláns kezelést. Azokat a

betegeket, akiknél terápiás céltartomány szerint adagolt antikoaguláció javallata állt fenn, kizárták a vizsgálatból. A kezelés időtartama az egyén randomizálásnak dátumától függően legfeljebb 12 hónap volt (medián: 351 nap). A naponta egyszer adott 20 mg rivaroxabant és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabant 100 mg acetilszalicilsav napi egyszeri alkalmazásával hasonlították össze.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein DVT vizsgálatban (lásd 6. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív hazárd: 0,680 [0,443 - 1,042], $p = 0,076$ [szuperioritási próba]). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,67-es relatív hazárdról ([95%-os CI: 0,47 - 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxaban javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 55,4%-ban, 60,1%-ban illetve 62,8%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,69 volt (95%-os CI: 0,35 - 1,35).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események), valamint a másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) hasonlóak voltak mindkét kezelési csoport esetén.

6. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3449, tünetekkel járó, akut mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1731**	**Enoxaparin/KVA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1718**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (0,1%)	0
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Súlyos vérzéses esemény	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0001 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,680 (0,443 - 1,042), p = 0,076 (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 7. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest p = 0,0026 (non-inferioritási próba); relatív hazárd: 1,123 (0,749 - 1,684)). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,849-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,633 - 1,139), névleges p-érték p = 0,275). A kezelési időtartam átlagosan 215 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 63%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 57%-ban, 62%-ban illetve 65%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszatérő VTE incidenciája (interakciós p = 0,082) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,642 volt (95%-os CI: 0,277 - 1,484).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) valamivel alacsonyabbak voltak a rivaroxaban kezelési csoportban (10,3% (249/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (11,4% (274/2405)). A másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) előfordulása alacsonyabb volt a rivaroxaban kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív hazárd 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

7. táblázat: A III. fázisú Einstein PE vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2413**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünetekkel járó PE és MVT	0	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Súlyos vérzéses esemény	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0026 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 1,123 (0,749 - 1,684)

Elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok eredményének egy előre meghatározott, összesített elemzését (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT és PE vizsgálatok összesített hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4131**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Súlyos vérzéses esemény	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 1,75 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,886 (0,661 - 1,186)

Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében az összesített elemzés során 0,771-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,614 - 0,967), névleges p-érték p = 0,0244).

Az Einstein Extension vizsgálatban (lásd 9. táblázat) az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tekintetében a rivaroxaban szuperiornak bizonyult a placebóhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhez képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél magasabb arányokat észleltek a placebót kapóknál megfigyeltekhez képest.

9. táblázat: A III. fázisú Einstein Extension vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő vénás thromboembolia megelőzésére**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **6 vagy 12 hónap** **N = 602**	**Placebo** **6 vagy 12 hónap** **N = 594**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Súlyos vérzéses esemény	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Naponta egyszer 20 mg rivaroxaban
* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazárd: 0,185 (0,087 - 0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 10. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxaban 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiornak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltekéhez.

10. táblázat: A III. fázisú Einstein Choice vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3396 beteg folytatta a visszatérő vénás thromboembolia megelőző kezelését**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1107**	**Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1127**	**ASA 100 mg naponta egyszer N = 1131**
Medián kezelési időtartam [interkvartilis tartomány]	349 [189 - 362] nap	353 [190 - 362] nap	350 [186 - 362] nap
Tünetekkel járó, visszatérő VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE, MI, stroke vagy nem központi idegrendszeri embólia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Súlyos vérzéses esemény	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE vagy súlyos vérzéses (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (névleges érték)
[++] Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (névleges érték)

A III. fázisú EINSTEIN vizsgálaton túl egy prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XALIA) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a recidíváló MVT-t, a jelentős vérzést és a halált is. 5142 akut MVT-s beteget vontak be, hogy a klinikai gyakorlatban vizsgálják a rivaroxaban standard antikoagulációs terápiához viszonyított hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxaban esetében sorrendben 0,7%, 1,4% és 0,5% volt. Különbségek voltak a betegek kiindulási jellemzőiben, köztük az életkorban, a daganatos megbetegedésben és a beszűkült vesefunkcióban. A kiindulásbeli jellemzők különbségeinek korrigálására egy előre meghatározott hajlamossági pontszám („propensity score”) szerint végzett elemzést használtak, de a fennmaradó zavaró tényezők mindezek ellenére is befolyásolhatják az

eredményeket. A rivaroxaban és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív hazárdok összehasolítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhalálozás sorrendben 0,77-nak (95%-os CI 0,40 – 1,50), 0,91-nak (95%-os CI 0,54 – 1,54) és 0,51-nak (95%-os CI 0,24 – 1,07) adódtak.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 40 000 olyan betegének bevonásával zajlott, akik kórtörténetében nem szerepelt daganatos megbetegedés, a rivaroxabant a DVT és PE kezelésére vagy megelőzésére írták fel. A kórházi felvételhez vezető, tünetekkel járó/klinikailag nyilvánvaló VTE/tromboembóliás események aránya 100 betegévre vonatkoztatva az Egyesült Királyságban megfigyelt 0,64 (95%-os CI 0,40–0,97) és a Németországban megfigyelt 2,30 (95%-os CI 2,11–2,51) között változott. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,31 (95%-os CI 0,23–0,42), a gastrointestinalis vérzés esetében 0,89 (95%-os CI 0,67–1,17), az urogenitalis vérzés esetében 0,44 (95%-os CI 0,26 – 0,74), valamint az egyéb vérzések esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,54) volt.

Gyermekek és serdülők
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekgyógyászati betegeknél
6 nyílt elrendezésű, multicentrikus gyermekgyógyászati vizsgálatban összesen 727 fő, igazolt akut VTE-vel érintett gyermeket vizsgáltak, akik közül 528-an kaptak rivaroxabant. A III. fázisú vizsgálat megerősítése szerint a testtömeghez igazított adagolás az újszülöttektől 18 éves kor alattig terjedő betegeknél hasonló rivaroxaban-expozíciót eredményezett, mint amilyet napi egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt, MVT-s felnőtt betegeknél figyeltek meg (lásd 5.2 pont).

Az EINSTEIN Junior III. fázisú vizsgálat egy randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat volt 500 fő olyan gyermekgyógyászati beteg részvételével (életkor: születéstől 18 éves korig), akiknél akut VTE-t igazoltak. A vizsgálatban 276 gyermek volt 12 – <18 év közötti, 101 volt 6 – <12 év közötti, 69 volt 2 – <6 év közötti, valamint 54 volt 2 év alatti életkorú.

Az index VTE-t a következők szerint osztályozták: centrális vénás katéterrel összefüggő VTE (CVC-VTE; 90/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 37/165 beteg a kontroll csoportban), cerebralis vénás és sinus-thrombosis (CVST; 74/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 43/165 beteg a kontroll csoportban), vagy minden más, beleértve az MVT-t és a PE-t (nem CVC-VTE; 171/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 85/165 beteg a kontroll csoportban). Az index thrombosis leggyakoribb megnyilvánulási formája a 2 és <18 év közötti gyermekeknél a nem CVC-VTE volt 211 főnél (76,4%); a 6 és <12 év közötti, valamint 2 és <6 év közötti gyermekeknél a CVST volt 48 főnél (47,5%) ill. 35 főnél (50,7%; a 2 év alatti gyermekeknél pedig a CVC-VTE volt 37 főnél (68,5%). A rivaroxaban csoportban nem volt 6 hónaposnál fiatalabb CVST-vel bevont gyermek. A CVST-ben szenvedő betegek közül 22-nél állt fenn központi idegrendszeri fertőzés (13 betegnél a rivaroxaban-csoportban és 9-nél az összehasonlító csoportban).

A VTE-t külön perzisztáló, illetve átmeneti, vagy pedig perzisztáló és átmeneti kockázati tényezők együtt provokálták a 438 gyermeknél (87,6%).

A betegek kiindulási kezelésként terápiás dózisú UFH-t, LMWH-t vagy fondaparinuxot kaptak legalább 5 napig, és 2:1 arányú véletlen besorolás alapján vagy rivaroxabant kaptak a testtömegüknek megfelelő dózisban, vagy az összehasonlító készítményeket (heparinokat, KVA-t) kapó csoportba kerültek a 3 hónapos fő vizsgálati kezelés idejére (ez 1 hónap volt a 2 évesnél fiatalabb, CVC-VTE-s gyermekeknél). A fő vizsgálati kezelési időszak végén megismételték a kiinduláskor készített diagnosztikai képalkotó eljárást, amennyiben klinikailag lehetséges volt. A vizsgálati kezelést le lehetett állítani ezen a ponton, vagy pedig a vizsgálóorvos belátása szerint az még folytatható volt összesen 12 hónapig terjedően (3 hónapig terjedően a 2 évesnél fiatalabb, CVC-VTE-s gyermekeknél).

Az elsődleges hatásossági kimenetel a tünetekkel járó, recidíváló VTE volt. Az elsődleges biztonságossági kimenetel a súlyos vérzés és a klinikailag releváns, de nem súlyos vérzés (clinically

relevant non-major bleeding, CRNMB) alkotta összetett végpont volt. Mindegyik hatásossági és biztonságossági kimenetelt központilag értékelt egy független, a betegnek rendelt kezelést nem ismerő bizottság. A hatásossági és biztonságossági eredményeket alább, a 11. és a 12. táblázat mutatja be.

A rivaroxaban-csoportban 335-ből 4 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 5 betegnél fordultak elő recidíváló VTE-k. A súlyos vérzés és a CRNMB alkotta összetett kimenetelről a rivaroxabannal kezelt 329 betegből 10-nél (3%), míg az összehasonlító készítménnyel kezelt 162 betegből 3-nál (1,9%) számoltak be. Nettó klinikai előnyről (tünetekkel járó, visszatérő VTE + súlyos vérzéses események) a rivaroxaban-csoportban 335-ből 4 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 7 betegnél számoltak be. A thrombus okozta betegségteher rendeződése megismételt képalkotó eljárással vizsgálva a rivaroxaban-csoportban 335-ből 128 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 43 betegnél következett be. Ezek az eredmények általánosságban hasonlóak voltak a különböző korcsoportokban. Azonnali kezelést igénylő vérzéssel 119 (36,2%) gyermeket jegyeztek a rivaroxaban csoportban és 45 (27,8%) gyermeket a kontroll csoportban.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a fő kezelési időszak végén

Esemény	**Rivaroxaban N = 335***	**Összehasonlító készítmény N = 165***
Recidíváló VTE (elsődleges hatásossági kimenetel)	4 (1,2%, 95%-os CI: 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95%-os CI: 1,2% – 6,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve tünetmentes állapotromlást mutat	5 (1,5%, 95%-os CI: 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95%-os CI: 1,6% – 7,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve nem mutat változást	21 (6,3%, 95%-os CI: 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95%-os CI: 7,3% – 17,4%)
A megismételt képalkotó eljárás normalizálódást mutat	128 (38,2%, 95%-os CI: 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95%-os CI: 19,8% – 33,0%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + súlyos vérzés (nettó klinikai előny)	4 (1,2%, 95%-os CI: 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95%-os CI: 2,0% – 8,4%)
Végzetes vagy nem végzetes pulmonalis embolia	1 (0,3%, 95%-os CI: 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95%-os CI: 0,0% – 3,1%)

*FAS= teljes elemzési populáció (full analysis set), az összes randomizált gyermek

12. táblázat: Biztonságossági eredmények a fő kezelési időszak végén

	Rivaroxaban N = 329*	**Összehasonlító készítmény N = 162***
Összetett: Súlyos vérzés + CRNMB (elsődleges biztonságossági kimenetel)	10 (3,0%, 95%-os CI: 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95%-os CI: 0,5% – 5,3%)
Súlyos vérzés	0 (0,0%, 95%-os CI: 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95%-os CI: 0,2% – 4,3%)
Azonnali kezelést igénylő vérzések	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= biztonságossági elemzési populáció (safety analysis set), az összes randomizált gyermek, aki legalább 1 adag vizsgálati készítményt kapott

A rivaroxaban hatásossági és biztonságossági profilja nagyjából hasonló volt a gyermekgyógyászati VTE-populációban és az MVT-s/PE-s felnőtt populációban; azonban azoknak a vizsgálati alanyoknak

a hányada, akiknél bármilyen vérzés jelentkezett magasabb volt a gyermekgyógyászati VTE-populációban, mint az összehasonlított MVT-s/PE-s felnőtt populációban.

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxaban és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átestek thrombosison, antiphospholipid szindrómával diagnosztizáltak és magas a thromboemboliás események kockázata (mindhárom antiphospholipid teszt pozitív: lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek). A 120 fős vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították a rivaroxaban karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxaban kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearence (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabannal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény (4 ischaemiás stroke és 3 myocardialis infarctus). A warfarinnal kezelt betegek esetében nem jelentettek ilyen eseményt. Súlyos vérzés jelentkezett 4 rivaroxabannal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivaroxabant tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a thromboemboliás események megelőzésében, gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4. pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A következő információk felnőttektől nyert adatokon alapulnak.
A rivaroxaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 - 4 órával a tabletta bevétele után éri el.
A rivaroxaban orális alkalmazását követően a felszívódás majdnem teljes, és a 2,5 mg-os illetve 10 mg-os adagot tartalmazó tabletta esetén az orális biohasznosulás az éhgyomri/étkezés utáni állapottól függetlenül magas (80-100%). Az étellel együtt történő bevétel nem befolyásolja a rivaroxaban AUC- vagy C_{max}-értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett.
A csökkent mértékű felszívódás miatt, a 20 mg-os tabletta esetén 66%-os orális biohasznosulást határoztak meg éhgyomri állapot esetén. Ha a rivaroxaban 20 mg tablettát étellel vették be, akkor az átlagos AUC-érték 39%-os emelkedését figyelték meg az éhgyomri állapotban történő bevételhez képest, amely közel teljes felszívódást és magas orális biohasznosulást jelez. A rivaroxaban 15 és 20 mg tablettát étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).
A rivaroxaban farmakokinetikája, éhgyomorra bevéve, naponta 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Étkezést követően a rivaroxaban 10, 15 és 20 mg-os tabletta farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott. Nagyobb adagokban a rivaroxaban a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel.
A rivaroxaban farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.
A rivaroxaban felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxaban granulátum a vékonybél proximális részében szabadul fel, az AUC-érték 29%-os és a C_{max}-érték 56%-os csökkenéséről számoltak be a tablettához képest. Az expozíció tovább csökken, ha a rivaroxaban a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxaban gyomortól distalisan történő beadását kerülni

kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxaban-expozíciót eredményezhet.
A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettáéhoz hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabant almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxaban előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxaban dózisokra is érvényesek.

Gyermekek és serdülők
A gyermekek a rivaroxaban tablettát vagy belsőleges szuszpenziót etetés vagy étkezés közben, illetve nem sokkal azt követően kapták egy szokásosan fogyasztott folyadékkal együtt annak érdekében, hogy ezzel biztosítsák a megbízható adagolást náluk. Akárcsak a felnőtteknél, a rivaroxaban gyermekeknél is gyorsan felszívódik tabletta, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában történő orális alkalmazást követően. Nem figyeltek meg különbséget a felszívódási sebesség, illetve a felszívódás mértéke tekintetében a tabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma között.
Nem állnak rendelkezésre intravénás alkalmazást követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél, ezért a rivaroxaban abszolút biohasznosulása gyermekeknél nem ismert. A relatív biohasznosulás csökkenését tapasztalták a (mg/ttkg-ban kifejezett) adagok növelésével párhuzamosan, ami arra utal, hogy nagyobb dózisoknál korlátozott a felszívódás még akkor is, ha étellel együtt veszik be a készítményt.
A rivaroxaban 15 mg tablettát etetés vagy étkezés közben kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás
A plazmafehérjékhez való kötődése felnőtteknél magas, hozzávetőlegesen 92-95%, közülük a fő kötő komponens a szérum albumin. Eloszlási térfogata közepes, a V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Gyermekek és serdülők
Nem állnak rendelkezésre adatok a rivaroxaban plazmafehérje-kötődéséről kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxaban intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A Vss populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – <18 év) a rivaroxaban szájon át történő alkalmazása esetén a testtömegtől függ és allometrikus függvénnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kg-os testtömegű embernél 113 liter.

Biotranszformáció és elimináció
Felnőtteknél az alkalmazott rivaroxaban dózis kb. 2/3 része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózis fennmaradó 1/3 része közvetlenül, változatlan hatóanyag formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletbe, főként aktív renális kiválasztás révén.
A rivaroxaban a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxaban a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxaban a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxaban körülbelül 10 l/óra mértékű szisztémás clearance-értékkel az alacsony clearance-értékkel rendelkező anyagok csoportjába tartozik.
1 mg-os adag intravénás beadása után a felezési idő körülbelül 4,5 óra. Oralis beadást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxaban plazmából történő

eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Gyermekek és serdülők
Nem állnak rendelkezésre metabolizmust leíró adatok kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxaban intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A CL (*systemic clearance)* populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – <18 év) a rivaroxaban szájon át történő alkalmazása után a testtömegtől függ és allometrikus függvénnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kg-os testtömegű embernél 8 liter/óra. A diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült mértani átlagértékei az életkorral fordított arányban csökkennek, a következő tartományban: serdülőknél 4,2 óra; 2–12 éves gyermekeknél 3 óra; míg 0,5 – <2 éves gyermekeknél csupán 1,9 óra, 0,5 évesnél fiatalabb csecsemőknél pedig csak 1,6 óra.

Speciális populációk
Nemek közötti különbségek
Felnőtteknél a férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban. Feltáró elemzés nem mutatott releváns különbségeket a fiú- és lánygyermekek rivaroxaban-expozícióját illetően.

Időskorú betegek
Idős betegekben a fiatal betegeknél magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, az átlagos AUC-értékek körülbelül 1,5-szer voltak magasabbak, főleg a csökkent (látszólagos) teljes és renális clearance miatt. Nem szükséges az adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák
Szélsőséges testsúlyértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) felnőtteknél csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxaban plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.
Gyermekeknél testtömeg alapján adagolják a rivaroxabant. Egy feltáró elemzés nem mutatta ki azt, hogy az optimálistól elmaradó testsúly vagy az elhízás jelentős hatással volna a rivaroxaban expozíciójára gyermekeknél.

Etnikai különbségek
Felnőtteknél a rivaroxaban farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős etnikai különbség a kaukázusi, afroamerikai, spanyol, japán illetve kínai betegek között.

Egy feltáró elemzésben nem mutatták ki azt, hogy különböző etnikumoknál jelentős eltérések lennének a rivaroxaban expozícióját illetően japán, kínai vagy egyéb ázsiai gyermekeknél, a figyelembe vehető általános gyermekgyógyászati populációval összehasonlítva.

Májkárosodás
Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhosisos felnőtt betegek (Child-Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxaban farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxaban AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhosisos betegekben (Child-Pugh B stádium) a rivaroxaban átlagos AUC-értékei jelentős mértékben növekedtek (2,3-szeresére) az egészséges önkéntesekhez képest. A nem kötött AUC-érték 2,6-szeres emelkedését figyelték meg. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban renalis kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez

hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.
Az Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez lépest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabanra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.
A rivaroxaban ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú, cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 pont).
Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekek esetében.

Vesekárosodás
Felnőtteknél a rivaroxaban hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékeltek. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) és súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxaban megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetőleg 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A rivaroxaban óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).
Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m^2) 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében.

Betegektől származó farmakokinetikai adatok
Az akut MVT kezelésére naponta egyszer 20 mg rivaroxabant kapó betegeknél a mértani átlag koncentráció (90%-os predikciós intervallum) 2 - 4 órával és kb. 24 órával (nagyjából képviselve a maximum és minimum koncentrációkat az adagolási időszakban) a dózis bevétele után 215 (22 - 535), illetve 32 (6 - 239) mcg/l volt.

A 13. táblázat foglalja össze a mintavételi intervallumban mért koncentrációk mértani átlagait (90%-os intervallum), amelyek az adagolási intervallum során kialakult maximális és minimális koncentrációkat reprezentálják nagyjából olyan akut VTE-s gyermekgyógyászati betegeknél, akik a testtömegükhöz igazított mennyiségű rivaroxabant kaptak, amely a napi egyszeri 20 mg dózist kapó felnőtt MVT-s betegeknél megállapítható expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett náluk.

13. táblázat: A rivaroxaban dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációit (mikrogramm/l) adagolási rend és életkor szerint összesítő statisztikák (mértani átlag (90%-os intervallum))

Időtartományok								
o.d.	**N**	**12 –<18 év**	**N**	**6 –<12 év**				
2,5–4 óra után	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				

20–24 óra után	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
b.i.d.	**N**	**6 –<12 év**	**N**	**2 –<6 év**	**N**	**0,5 – <2 év**		
2,5–4 óra után	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.sz.		
10–16 óra után	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.sz. – n.sz.)		
t.i.d.	**N**	**2 –<6 év**	**N**	**Születéstől <2 évig**	**N**	**0,5 – <2 év**	**N**	**Születéstől <0,5 évig**
0,5–3 óra után	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 óra után	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. = napi egyszeri adagolás, b.i.d. = napi kétszer, t.i.d. = napi háromszor, n.sz. = nem számították ki
A mennyiségi kimutathatóság alsó határa (lower limit of quantification, LLOQ) alatti értékeket 1/2 LLOQ-val helyettesítettek a statisztikai számításokhoz
(LLOQ = 0,5 mikrogramm/l).

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés
Különböző, széles tartományt felölelő adagok (naponta kétszer 5 - 30 mg) beadását követően vizsgálták a rivaroxaban plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplasztin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/ farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxaban koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 mp volt, a meredekség pedig 3 - 4 mp/(100 mcg/l). A fázis II és III vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot – a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben történő stroke és systemás embolisatio megelőzésének javallatában – gyermekeknél és legfeljebb 18 éves serdülőknél nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.
Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.
Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett

embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.
A rivaroxabant vizsgálták fiatal patkányoknál a születés utáni 4. napon megkezdett, 3 hónapig terjedő kezelés során, amelyben periinsularis bevérzés nem dózisfüggő növekedését mutatták ki. Nem tapasztaltak célszervre specifikus toxicitásra utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban-tabletta vízben és almaszószban legfeljebb 4 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/Alumínium buborékcsomagolás 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, vagy adagonként perforált, 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan gyermekbiztos polipropilén záródugóval és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 30 vagy 90 filmtabletta.

HDPE tartály fehér, átlátszatlan polipropilén csavarmenetes kupakkal és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 500 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Porrá tört tabletta
A rivaroxaban-tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután ellenőrizték, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik-e el. Utána a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, ez ugyanis csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os porrá tört tabletta alkalmazását közvetlenül enterális táplálásnak kell követnie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/024-038

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg rivaroxaban filmtablettánként

Ismert hatású segédanyag
27,90 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Sötétpiros színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL3” dombornyomással, másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több rizikófaktor áll fenn, mint például pangásos szívelégtelenség, hypertonia, életkor ≥ 75 év, diabetes mellitus, korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtt betegeknél. (A hemodinamikailag instabil betegekkel kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

Gyermekek és serdülők
Vénás thromboembolia (VTE) kezelése, valamint VTE megelőzése 30 kg és 50 kg közötti testtömegű gyermekeknél és (18 évesnél fiatalabb) serdülőknél, legalább 5 nappal a kezdeti parenterális antikoaguláns kezelés után.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
Stroke és systemás embolisatio megelőzése felnőtteknél
Az ajánlott adag naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális adag is.

A Rivaroxaban Accord-dal végzett kezelést hosszú távon kell folytatni, feltéve ha a stroke és a systemas embolisatio megelőzéséből származó előnyök meghaladják a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ha kimaradt egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlottaknak megfelelően. Nem szabad kétszeres adagot bevenni ugyanazon a napon a kimaradt adag pótlására.

MVT kezelése, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtteknél
Az akut MVT vagy PE kezdeti kezelésére az ajánlott adag az első három héten naponta kétszer 15 mg, amelyet naponta 20 mg követ a fenntartó kezelés és a recidíváló MVT és PE megelőzése céljából.

Rövid időtartamú (legalább 3 hónapos) terápia mérlegelendő azoknál a MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegeknél, akiknél jelentős átmeneti kockázati tényezők (például a közelmúltban történt nagyobb műtét vagy trauma) provokálta a MVT-t, illetve PE-t. Hosszabb időtartamú terápia mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a provokált MVT vagy PE nem áll összefüggésben jelentősebb átmeneti kockázati tényezőkkel, a MVT-t vagy PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

Amennyiben a recidíváló MVT és PE hosszan tartó megelőző kezelése indokolt (a MVT-ra, illetve PE-ra alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően), a javasolt adag naponta egyszer 10 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a recidíváló MVT, illetve PE kockázata magasnak tekinthető, például akiknél szövődményes kísérőbetegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételten MVT vagy PE jelentkezett naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Accord alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Rivaroxaban Accord alkalmazása megfontolandó.

A terápia időtartamát és az adagot egyénre szabottan, a kezelésből származó előny vérzési kockázattal szembeni gondos mérlegelése után kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

	Időtartam	**Adagolási rend**	**Napi összdózis**
Recidíváló MVT és PE megelőzése és kezelése	1 - 21. nap	Naponta kétszer 15 mg	30 mg
	A 22. naptól kezdődően	Naponta egyszer 20 mg	20 mg
Recidíváló MVT és PE megelőzése	A DVT-re, illetve PE-re alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően	Naponta egyszer 10 mg vagy naponta egyszer 20 mg	10 mg vagy 20 mg

A 15 mg-os adagolási rendről a 21. napot követően a 20 mg-os adagolási rendre való áttérés megkönnyítése érdekében a Rivaroxaban Accord az MVT/PE kezelésére az első 4 hét kezelését elindító kezdőcsomagban is elérető.

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési szakasz (1 - 21. nap) alatt kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, mivel így biztosíthatja a 30 mg rivaroxaban/nap bevitelét. Ebben az esetben egyszerre két darab 15 mg-os tablettát is be lehet venni. A következő napon a betegnek folytatnia kell a szokásos naponta kétszer 15 mg bevételét az ajánlásnak megfelelően.

Ha a napi egyszeri adaggal végzett kezelési szakban kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az

ajánlásnak megfelelően. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres adagot bevenni a kimaradt adag pótlására.

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
A Rivaroxaban Accord-kezelést gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél legalább 5 nappal a kezdeti parenterális antikoaguláns kezelés után kell megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámolni.
- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén:
  15 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 50 kg vagy azt meghaladó testtömeg esetén:
  20 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén olvassa el más, piaci forgalomban levő, orális szuszpenzióhoz való rivaroxaban granulátumot tartalmazó gyógyszerkészítmények Alkalmazási előírását.

A gyermek testtömegét monitorozni és a dózist ellenőrizni kell rendszeresen! Ezzel biztosítható a terápiás adag fenntartása. A dózis-beállítást csak a testtömegváltozás alapján szabad módosítani.
A kezelést legalább 3 hónapig kell folytatni gyermekeknél és serdülőknél. A kezelés legfeljebb 12 hónapig meghosszabbítható, amennyiben az klinikailag szükséges. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok gyermekektől, amelyek alátámasztanák a dózis hat havi kezelés utáni csökkentését. Egyedileg kell felmérni a kezelés 3 hónapon túli folytatásával járó előnyöket és kockázatokat, mérlegelve a thrombosis kiújulásának kockázatát a lehetséges vérzés kockázatával szemben.

Ha kimarad egy dózis, azt a lehető leghamarabb pótolni kell, amint észrevették, de csakis azon a napon, amikor egyébként is esedékes lenne. Ha ez nem lehetséges, a beteg hagyja ki az adagot és folytassa a kezelést a következő előírt adaggal. A beteg ne vegyen be két adagot egy kimaradt adag pótlására!

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) rivaroxabanra
- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése: a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Accord-kezelést megkezdeni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) ≤ 3,0.
- Az MVT, PE kezelése, valamint az újbóli előfordulás megelőzése felnőtteknél, és a VTE kezelése és az ismétlődés megelőzése gyermekeknél:
  a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Accord-kezelést megkezdeni, ha az INR ≤ 2,5.

A KVA-ról rivaroxabanra történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett INR-értéket lehet mérni a rivaroxaban bevétele után. Az INR nem alkalmas a rivaroxaban antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás rivaroxabanról K-vitamin-antagonistára (KVA)
A rivaroxabanról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.
A rivaroxabanról KVA-ra átálló betegeknél a rivaroxabant és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz. Az átállási időszak első két napján a KVA hagyományos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a rivaroxabant és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag rivaroxaban bevételétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag rivaroxaban bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord

szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:
A Rivaroxaban Accord-ról KVA-ra átálló gyermekeknek folytatniuk kell a Rivaroxaban Accord alkalmazását 48 órán keresztül a KVA első dózisát követően. Két napi egyidejű alkalmazás után meg kell határozni az INR-t a Rivaroxaban Accord következő esedékes dózisa előtt. A Rivaroxaban Accord és a KVA egyidejű alkalmazását addig tanácsos folytatni, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord szedését, akkor az utolsó adag bevételét követő 24 óra elteltével megbízhatóan végezhető INR-vizsgálat (lásd fent, valamint 4.5 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról rivaroxabanra
Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a rivaroxaban-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdeni, mielőtt a következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparinok) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás rivaroxabanról parenterális antikoagulánsra
A parenterális antikoaguláns első adagját a rivaroxaban következő adagja bevételének időpontjában kell beadni.

<u>Speciális populációk</u>
Vesekárosodás
Felnőttek:
A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Accord-ot az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegekre az alábbi adagolási javaslat vonatkozik:

- nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke és systemás embolisatio megelőzésére az ajánlott adag naponta egyszer 15 mg (lásd 5.2 pont).
- MVT kezelésére, PE kezelésére és a visszatérő MVT valamint PE megelőzésére: a betegeket naponta kétszer 15 mg-gal kell kezelni az első három héten. Ezután, amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 20 mg, az adag napi egyszer 20 mg-ról napi egyszer 15 mg-ra való csökkentését meg kell fontolni, ha a beteg becsült vérzési kockázata nagyobb, mint a recidíváló MVT és PE kockázata. A 15 mg alkalmazásának ajánlása farmakokinetikai modellezésen alapul, és nem vizsgálták ebben a klinikai környezetben (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).
  Amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 10 mg, ennek módosítása nem szükséges.

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

- Enyhe vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta 50 – ≤80 ml/perc/1,73 m^2): nem szükséges a dózis módosítása a felnőttektől származó adatok, valamint a gyermekgyógyászati betegektől származó korlátozott adatok alapján (lásd 5.2 pont).
- Közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta <50 ml/perc/1,73 m^2): a Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, mert nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
A Rivaroxaban Accord ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumban szenvedő cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekektől.

Időskorú betegek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testsúly
Nem szükséges az adag módosítása felnőtteknél (lásd 5.2 pont)
Gyermekgyógyászati betegeknél a dózist a testtömeg alapján határozzák meg.

Nemi különbségek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Kardioverzió előtt álló betegek
A Rivaroxaban Accord kezelés elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is.
A Rivaroxaban Accord terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánssal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdeni a megfelelő antikoaguláltsági állapot biztosítása érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pontok). A kardioverzió elvégzése előtt minden beteg esetében meg kell győződni arról, hogy a beteg a Rivaroxaban Accord filmtablettát a felírtaknak megfelelően szedte. A döntést a terápia megkezdéséről és időtartamáról a kardioverzión áteső betegekre vonatkozó antikoaguláns terápia irányelveinek figyelembevételével kell meghozni.

Stent beültetéssel járó percutan coronaria intervención (PCI) áteső, nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek
Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a maximum 12 hónapig alkalmazott, 15 mg rivaroxaban napi egyszeri, csökkentett dózisának (vagy napi egyszeri 10 mg rivaroxaban a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél [kreatinin clearence 30 - 49 ml/perc]) P2Y12-inhibitorhoz történő hozzáadásával az olyan, nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik orális antikoagulációra szorulnak és stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) esnek át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord biztonságosságát és hatásosságát 0 – < 18 éves gyermekek esetében még nem igazolták stroke és systemás embolisatio megelőzése indikációjában nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Emiatt alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél kizárólag VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése indikációban ajánlott.

Az alkalmazás módja

Felnőttek
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A tablettát étellel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tabletta
Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Accord tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Accord 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadását azonnal enteralis táplálásnak kell követnie.
A porrá tört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni *(lásd 5.2 és 6.6 pontok)*.

50 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A betegnek javasolni kell, hogy folyadékkal nyelje le a tablettát és étkezés közben vegye azt be (lásd 5.2 pont). A tablettákat körülbelül 24 óra különbséggel kell bevenni.

Ha a beteg azonnal kiköpi az adagot, vagy a dózis bevételét követő 30 percen belül hány, akkor újabb adagot kell alkalmazni. Azonban, ha a beteg több, mint 30 perccel az adag bevétele után hány, az adagot nem szabad újra bevenni, hanem a következő dózist a szokásos ütemezés szerint kell alkalmazni.

Nem szabad feldarabolni a tablettát abból a célból, hogy a tabletta teljes adagjának egy részét alkalmazzák.

Porrá tört tabletta
Azoknál a betegeknél, akik nem tudják lenyelni a teljes tablettát, a rivaroxaban granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményt kell alkalmazni. Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el azonnal, 15 mg rivaroxaban előírt dózisa előállítható egy 15 mg-os vagy egy 20 mg-os tabletta porrá törésével, amely közvetlenül alkalmazás előtt összekeverhető vízzel vagy almapürével, majd szájon át alkalmazható.
A porrá tört tabletta nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán keresztül is beadható (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), kis molekulatömegű heparin (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin derivátumok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixaban, stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhosisos betegeket is (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt.

Vérzés kockázata
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Accord alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont).
A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Bár a rivaroxaban-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxaban-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxaban-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok olyan cerebrális vénás és sinus thrombosisban szenvedő gyermekek esetében, akiknél központi idegrendszeri fertőzést is diagnosztizáltak (lásd 5.1 pont). A vérzési kockázatot alaposan értékelni kell a rivaroxaban kezelés megkezdése és folytatása alatt.

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő felnőtt betegeknél a rivaroxaban plazmaszintje jelentősen emelkedhet (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Accord-ot óvatosan kell alkalmazni olyan

betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15 - 29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).
A Rivaroxaban Accord elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxaban plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont).
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m^2), ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV-proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteineket (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxaban plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok olyan gyermekektől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t is egyaránt erősen gátló, szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav és thrombocytaaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor-bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 pont).

Egyéb vérzéses kockázati faktorok
Az egyéb antithrombotikus gyógyszerekhez hasonlóan a rivaroxaban nem ajánlott a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:
- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy korábbi tüdővérzés

Daganatos betegek
A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antitrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxaban-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.
Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxaban alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek
A rivaroxaban nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknél, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak

alátámasztására, hogy a rivaroxaban megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Accord-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Stent beültetéssel járó percutan coronaria intervención (PCI) áteső, nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek

Rendelkezésre állnak klinikai adatok egy beavatkozással járó vizsgálatból, melynek fő célja a biztonságosság értékelése volt stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrullációban szenvedő betegeknél. A hatásosságra vonatkozó adatok ebben a populációban korlátozottak (lásd 4.2 és 5.1 pontok). Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegek esetében, akiknek a kórelőzményében stroke/transiens ischaemiás attack (TIA) szerepel.

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges.
A Rivaroxaban Accord nem ajánlott a nem frakcionált heparin alternatívájaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxaban nem javasoltak olyan thrombosison átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin anatagonista kezeléshez képest.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció
Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának veszélye, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet.
Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 20 mg rivaroxaban alkalmazásával kapcsolatban.
A rivaroxaban és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxaban farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxaban antikoaguláns hatása alacsonyra tehető. Ugyanakkor a megfelelően alacsony antikoaguláns hatás eléréséhez szükséges pontos időzítés nem ismert egy adott beteg esetében és mérlegelni kell a diagnosztikai eljárás sürgősségével szemben.
Az epidurális katéter eltávolítására vonatkozó ajánlás az általános farmakokinetikai jellemzőkön alapul, és a felezési idő kétszeresénél javasolt, vagyis a rivaroxaban utolsó alkalmazása után legalább 18 órának kell eltelnie fiatal felnőtt betegek, és legalább 26 órának

kell eltelnie idős betegek esetében (lásd 5.2 pont). A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxaban következő adagjának alkalmazása előtt.
Traumatizáló punkció esetén a rivaroxaban alkalmazását 24 órával el kell halasztani.
Nincsenek rendelkezésre álló adatok arról, hogy mikor kell behelyezni vagy eltávolítani a neuraxiális katétert gyermekeknél a Rivaroxaban Accord-kezelés ideje alatt. Ilyen esetekben a rivaroxaban alkalmazását abba kell hagyni és egy rövid hatású parenterális véralvadásgátló alkalmazását meg kell fontolni.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után
Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord 20 mg filmtablettát legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges és egybeesik az orvos klinikai megítélésével.
Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.
A Rivaroxaban Accord szedését a lehető leghamarabb el kell kezdeni az invazív vagy műtéti beavatkozás után, azzal a feltétellel, ha ezt az adott klinikai helyzet lehetővé teszi, illetve a kezelőorvos megítélése szerint megfelelő vérzéscsillapítást alkalmaztak (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek
Az életkor növekedésével növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.2 pont).

Bőrreakciók
A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban alkalmazásával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/ a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknél ezeknek a reakcióknak vélhetően a kezelés korai szakaszában van a legnagyobb kockázata: az esetek túlnyomó többségében a reakció kezdete a kezelés első heteire esett. A rivaroxaban-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk
A Rivaroxaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag
„nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Gyermekgyógyászati populációban nem ismert az interakciók mértéke. Gyermekek és serdülők esetében az alábbi, felnőtteknél gyűjtött interakciós adatokat, valamint a 4.4 pontban megfogalmazott figyelmeztetéseket kell figyelembe venni.

CYP3A4 és P-gp inhibitorok
A rivaroxaban ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxaban átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a rivaroxaban alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itrakonazol,

vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabannak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A klaritromicin (500 mg naponta kétszer) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxaban AUC 1,5-szeres és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését okozta. A klaritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében: lásd 4.4 pont).

A CYP3A4-et és a P-gp-t közepes mértékben gátló eritromicin (500 mg naponta háromszor) alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC- és C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. Az eritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél.
Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Az eritromicin és a vesekárosodás hatása additív (lásd 4.4 pont).

A flukonazol (naponta egyszer 400 mg), amely közepes erősségű CYP3A4-gátlónak tekinthető, a rivaroxaban átlagos AUC-érték 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max}-érték 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonzollal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

Mivel korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a dronedaronnal kapcsolatban, a rivaroxabannal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok
Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxaban (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető a Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási teszteket (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxaban farmakokinetikai jellemzőit.
A fokozott vérzési kockázat miatt óvatosan kell eljárni, ha a betegek egyidejűleg egyéb antikoaguláns kezelésben is részesülnek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

NSAID-k / thrombocyta-aggregáció-gátlók
A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxaban (15 mg) és 500 mg naproxen együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.
A rivaroxabant 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.
A klopidogrél (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabannal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID szereket (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocyta-aggregáció-gátlókat szed, mert ezek a készítmények jellemzően fokozzák a vérzési kockázatot (lásd 4.4 pont).

SSRI-k/SNRI-k
Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A rivaroxaban klinikai programjában történt egyidejű alkalmazásukkor a súlyos, illetve nem súlyos, klinikailag jelentős vérzések számszerűen magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg az összes kezelési csoportban.

Warfarin
A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabanra (20 mg) vagy rivaroxabanról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 - 3,0) az additív hatásnál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidőt/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg az aPTI-re gyakorolt hatás, a Xa faktor aktivitására kifejtett gátlás és az endogén trombin potenciál tekintetében additív hatást észleltek.
Ha az átállási szakaszban a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxaban hatását mutatta.
Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxaban C_{min}–értékénél használható (a rivaroxaban előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxaban a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban.
A warfarin és a rivaroxaban között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4 induktorok
A rivaroxaban és az erős CYP3A4 induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxaban együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*) ugyancsak a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraival történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések
Nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás a rivaroxaban midazolammal (CYP3A4 szubsztrát), digoxinnal (P-gp szubsztrát), atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor. A rivaroxaban nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.

Laboratóriumi paraméterek
Az alvadási paramétereket (pl. PI, aPTI, HepTest) a rivaroxaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán, a rivaroxaban alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxaban-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a rivaroxaban alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység
Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabannal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rivaroxaban kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Jelentettek mellékhatásként ájulást (gyakoriság: nem gyakori) és szédülést (gyakoriság: gyakori) (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik ilyen mellékhatásokat tapasztalnak, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A rivaroxaban biztonságosságát tizenhárom, pivotális III. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 1. táblázat).
Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermekgyógyászati korú beteg kapott rivaroxabant.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT), tüdőembolia (PE) kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1 - 21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	329	A testtömeghez igazított dózis, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló a MVT miatt napi egyszeri 20 mg rivaroxabannal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	12 hónap
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	7750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt adva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3 256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabant kapott betegek
**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxaban-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés volt (2. táblázat) (lásd még 4.4 pont, valamint alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” cím alatt). A leggyakrabban jelentett vérzések közé az epistaxis (4,5%), illetve a gyomor- és bélrendszeri vérzések (3,8%) tartoztak.

2. táblázat: A vérzés* és az anaemia eseteinek előfordulási gyakorisága a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett, befejezett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolia megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegévenként 22	100 betegévenként 1,4
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabannal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.

** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia, mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.

*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak

\# A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

<u>A mellékhatások táblázatos felsorolása</u>

A felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél rivaroxabannal kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:
nagyon gyakori (≥ 1/10)
gyakori: (≥ 1/100– < 1/10)
nem gyakori: (≥ 1/1000– < 1/100)
ritka: (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
nagyon ritka (< 1/10 000)
nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegekkel végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás*

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is)[A] Thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis Angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, syncope			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eosinophil pneumonia	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastrointestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés[A], hasmenés, hányás[A]	Szájszárazság			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett transzaminázszint	Májkárosodás Emelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint[A] Emelkedett GGT-szint[A]	Icterus Konjugált bilirubinszint emelkedés (az SGPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül) Cholestasis, hepatitis (beleértve a hepatocellularis károsodást is)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Pruritus (beleértve a generalizált pruritus nem gyakori eseteit), kiütések, ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés	Urticaria		Stevens-Johnson szindróma /toxicus epidermalis necrolysis DRESS szindróma	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtagfájdalom[A]	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is)[B], vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoaguláns okkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz[A], perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema [A]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint[A] Emelkedett lipázszint[A] Emelkedett amilázszint[A]			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás[A]		Vascularis pseudoaneurysma[C]		

A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél
C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothromboticus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)
* A kiválasztott III. Fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxaban alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont: A vérzés kezelése). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. A nem beállított, súlyos artériás hypertoniában szenvedő és/vagy a haemostasist befolyásoló gyógyszereket egyidejűleg szedő betegeknél (lásd „Vérzés kockázata”, 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkezhetnek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.
A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint a kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a rivaroxabannal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése
A gyógyszerbiztonságosság értékelése gyermekeknél és serdülőknél két II. fázisú és egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos, újszülöttől 18 éves kor alatti gyermekgyógyászati betegeken végzett vizsgálat biztonságossági adatain alapszik. A biztonságossági eredmények általában hasonlóak voltak a rivaroxaban és az összehasonlító készítmény esetében a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban. Összességében a rivaroxabannal kezelt 412 gyermek és serdülő esetében a gyógyszerbiztonságossági profil hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez és konzisztens volt a különböző életkorú alcsoportokban, mindazonáltal az értékelést korlátozza a betegek csekély száma.
Gyermek- és serdülőkorú betegeknél a fejfájást (nagyon gyakori, 16,7%), a lázat (nagyon gyakori, 11,7%), az orrvérzést (nagyon gyakori, 11,2%), a hányást (nagyon gyakori, 10,7%), a tachycardiát (gyakori, 1,5%), a bilirubinszint emelkedését (gyakori, 1,5%) és a konjugált bilirubin szintjének emelkedését (nem gyakori, 0,7%) nagyobb gyakorisággal jelentették, mint a felnőtteknél. A felnőtt populációval konzisztensen a már menstruáló serdülő lányok 6,6%-ánál (gyakori) figyeltek meg menorrhagiát. A felnőtt populációban a forgalomba hozatalt követően megfigyelt thrombocytopenia a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban gyakori volt (4,6%). A gyógyszermellékhatások a gyermekgyógyászati betegeknél elsősorban enyhe–közepes súlyosságúak voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Felnőtteknél ritka esetekben, legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése" szakaszt). Gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás" következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére felnőtteknél, gyermekeknél azonban nem állnak rendelkezésre a terápiás dózist meghaladó adagokra vonatkozó adatok.
Rendelkezésre áll egy specifikus, hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxaban farmakodinámiás hatását antagonizálja felnőtteknél; gyermekeknél viszont az alkalmazása nem megalapozott (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).
A rivaroxaban túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése
Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabant kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni,. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van felnőtteknél. Gyermekeknél a populációs farmakokinetikai modellezési megközelítések használatával becsült felezési idő rövidebb (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.
Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek rivaroxabant kapó felnőtteknél és gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlás korlátozott számú nem-klinikai adaton is alapul. A vérzéses állapot javulásától függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és a dózis beállítása. Súlyos vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető (lásd 5.1 pont).

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják a rivaroxaban antikoaguláns hatását.
A rivaroxabant kapó felnőtteknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexámsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. Nincsenek tapasztalatok ezeknek a szereknek a rivaroxabant kapó gyermekeknél történő alkalmazásáról. A rivaroxabant kapó betegek esetében a szisztémás

haemostaticum dezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus
A rivaroxaban a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat.
A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaszkád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxaban nem gátolja a trombint (aktivált II. faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások
Emberben a Xa faktor dózisfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxaban - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel a nemzetközi normalizált arány (INR) csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra.
A MVT és PE kezelésére és az ismétlődés megelőzésére rivaroxbant szedő betegeknél a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 - 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 17 és 32 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális szintnél (8-16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén (18-30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.
A nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, a stroke és systemás embolisatio megelőzésére rivaroxabant kapó betegek esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 1-4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás idején) a naponta egyszer 20 mg-mal kezelt betegeknél 14 és 40 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 10 és 50 mp között változott. A minimális szintnél (16 - 36 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 12 és 26 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 12 és 26 mp között változott.
Egy egészséges felnőttekkel (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának reverzibilitását vizsgálták két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátum (PPC) [egy 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protombinkomplex-koncentrátum (II, VII, IX és X faktorok)] egyszeri adagjainak (50 IU/kg) hatására. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározottt PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombinképződés reverziójára, mint a 4 faktoros PCC (lásd 4.9 pont).
Az aktivált parciális thromboplasztin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxaban kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxaban-szinteket kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel lehet mérni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A PI (Neoplastin reagens), az aPTI és az anti-Xa vizsgálata (kalibrált kvantitatív teszttel) szoros összefüggést mutat a plazmakoncentrációval gyermekeknél. Az anti-Xa és a plazmakoncentráció összefüggése lineáris, a görbe meredeksége közel 1. Előfordulhatnak a megfelelő plazmakoncentrációhoz képest magasabb vagy alacsonyabb anti-Xa-értékekkel járó egyedi eltérések. Nem szükséges a véralvadási paraméterek rutinszerű monitorozása a rivaroxabannal végzett klinikai kezelés során. Klinikailag javallott esetben azonban a rivaroxaban koncentrációja megmérhető kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel, mikrogramm/liter értékben kifejezve (az 5.2 pontban található 13. táblázat mutatja be a rivaroxaban gyermekeknél megfigyelt plazmakoncentrációit). A meghatározás alsó határértékét kell figyelembe venni, amikor anti-Xa teszttel végzik el a rivaroxaban plazmakoncentrációjának mennyiségi meghatározását gyermekeknél. Nem állapítottak meg hatásossági vagy biztonságossági eseményekre vonatkozó küszöbértéket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél
A rivaroxaban klinikai programját arra tervezték, hogy a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél kimutassa a rivaroxabannak a stroke és a systemás embolisatio megelőzésében mutatott hatásosságát.
A pivotális, kettős-vak ROCKET AF-vizsgálatban 14 264 beteget soroltak be a naponta egyszer 20 mg rivaroxabant (naponta egyszer 15 mg, ha a kreatinin-cleareance 30 - 49 ml/perc) kapó vagy 2,5-es INR célértékre (terápiás tartomány 2,0 - 3,0) titrált warfarin-terápiát kapó csoportba. A kezelési idő középértéke 19 hónap volt, míg az összesített kezelési időtartam legfeljebb 41 hónap volt.
A betegek 34,9%-át kezelték acetilszalicilsavval, míg 11,4%-át III. osztályú antiaritmiás szerrel, beleértve az amiodaront is.

A rivaroxaban non-inferior volt a warfarinhoz képest a stroke és a nem központi idegrendszeri systemás embolisatio által alkotott elsődleges kompozit végpont tekintetében. A protokoll szerint kezelt populációban stroke vagy systemás embolisatio 188 rivaroxabannal kezelt betegnél (1,71% évente) és 241 warfarinnal kezelt betegnél (2,16% évente) alakult ki (relatív hazárd 0,79; 95%-os CI, 0,66 - 0,96; non-inferioritási P < 0,001). A kezelési szándék szerint (intention to treat, ITT) elemzett összes randomizált beteg között az elsődleges végpont 269 rivaroxabannal kezelt betegnél (2,12% évente) és 306 warfarinnal kezelt betegnél (2,42% évente) fordultak elő (relatív hazárd 0,88; 95%-os CI, 0,74 - 1,03; non-inferioritási P < 0,001; szuperioritási P = 0,117). A másodlagos végpontok eredményei a kezelési szándék szerinti elemzés szerinti hierarchia sorrendjében a 4. táblázatban találhatók.
A warfarin-csoportba tartozó betegek között az INR-értékek a terápiás tartományba estek (2,0 - 3,0) az idő átlagosan 55%-ában (medián 58%, kvartilisek közötti távolság 43 - 71). A rivaroxaban hatása nem különbözött a centrumok TTR szintjétől függően (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) az egyforma méretű kvartilisekben (interakciós P = 0,74). A centrumok szerinti legmagasabb kvartilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,74 volt (95%-os CI, 0,49 - 1,12).
A fő biztonságossági végponttal (súlyos és nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események) kapcsolatos előfordulási arányok mindkét kezelési csoportban hasonlóak voltak (lásd 5. táblázat).

4. táblázat: A III. fázisú ROCKET AF vizsgálat hatásossági eredményei

Vizsgálati populáció	**ITT szerinti hatásosság elemzés nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Warfarin 2,5-ös INR-értékre titrálva (terápiás tartomány: 2,0 - 3,0)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték, szuperioritás teszt**
Stroke és nem központi idegrendszeri systemás embolisatio	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Stroke, nem központi idegrendszeri systemás embolisatio és vascularis eredetű halál	572 (4,51)	609 (4,81)	0.94 (0,84 - 1,05) 0,265
Stroke, nem központi idegrendszeri systemás embolisatio, vascularis eredetű halál és myocardialis infarctus	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Nem központi idegrendszeri systemás embolisatio	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Myocardialis infarctus	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

5. táblázat: A III. fázisú ROCKET AF vizsgálat biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**Nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek[a)]**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Warfarin 2,5-ös INR-értékre titrálva (terápiás tartomány: 2,0 – 3,0)** **Eseményhányados (100 betegév)**	**Relatív hazárd (95%-os CI) p-érték**
Súlyos és nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Súlyos vérzéses események	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Vérzés miatt bekövetkező halál*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritikus szervbe történő vérzés*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intracranialis vérzés*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Haemoglobinszint csökkenése*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
2 vagy több egység vörösvértest-koncentrátum vagy teljes vér transzfúziója*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Nem súlyos, klinikailag jelentős vérzéses események	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Összhalálozás	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) biztonsági populáció, kezelés alatt (safety population, on treatment)
* névlegesen szignifikáns

A III. fázisú ROCKET AF vizsgálaton túl egy prospektív, egykarú, engedélyezést követő, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XANTUS) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a thromboemboliás eseményeket és a jelentős vérzést. 6704, nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontak be a stroke és a nem központi idegrendszeri eredetű systemas embolisatio klinikai gyakorlatban történő megelőzésének vizsgálatába. Az átlagos $CHADS_2$ pontszám 1,9-nek, a HAS-BLED pontszám 2,0-nek adódott a XANTUS során, szemben a ROCKET-AF átlagosan 3,5-es és 2,8-es $CHADS_2$, illetve HAS-BLED pontszámaival. Jelentős vérzés 2,1 per 100 betegév gyakorisággal jelentkezett. Halálos vérzést 0,2 per 100 betegév gyakorisággal, és intracranialis vérzést 0,4 per 100 betegév

gyakorisággal jelentettek. Stroke-ot vagy nem központi idegrendszeri eredetű systemas embolisatiót 0,8 per 100 betegév gyakorisággal jegyeztek fel.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 162 000 betegének bevonásával zajlott, a rivaroxabant a stroke és a szisztémás embólia megelőzésére írták fel nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek számára. Az ischemiás stroke események aránya 100 betegévre vonatkoztatva 0,70 (95%-os CI 0,44–1,13) volt. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,43 (95%-os CI 0,31–0,59), a gastrointestinalis vérzés esetében 1,04 (95%-os CI 0,65–1,66), az urogenitalis vérzés esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,53), valamint az egyéb vérzések esetében 0,40 (95%-os CI 0,25–0,65) volt.

Kardioverzió előtt álló betegek
A rivaroxaban kardiovaszkuláris események megelőzése szempontjából dózismódosított KVA-val (2:1 randomizált) történő összehasonlítása céljából egy prospektív, randomizált, nyílt, multicentrikus, vakosított végpontú tanulmányozó vizsgálatot (X-VERT) végeztek 1504 nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, kardioverzióra előjegyzett beteg (orális antikoaguláns terápiában nem részesült és előkezelt) bevonásával. A TEE irányított (1 - 5 napig előkezelt) vagy a hagyományos kardioverzió (legalább három hétig előkezelt) stratégiákat alkalmazták. Az elsődleges hatékonysági végpont (minden stroke, tranziens ischemiás attack, nem-CNS-szisztémás embólia, myocardialis infarctus (MI) és kardiovaszkuláris halál) 5 beteg (0,5%) esetében jelentkezett a rivaroxaban csoportban (n = 978) és 5 beteg (1,0%) esetében a KVA csoportban (n = 492, RR 0,50, 95%-os CI: 0,15 - 1,73, módosított ITT populáció). Az elsődleges biztonságossági kimenetel (jelentős vérzés) 6 (0,6%) és 4 (0,8%) beteg esetében történt a rivaroxaban (n = 988) ill. a KVA (n = 499) csoportokban (RR 0,76, 95%-os CI: 0,21 - 2,67; biztonsági populáció). Ez a feltáró vizsgálat hasonló hatékonyságot és biztonságosságot mutatott a rivaroxaban és a KVA kezelt betegcsoportokban a kardioverzió tekintetében.

Stent beültetéssel járó percután coronaria intervención (PCI) áteső, nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek
Két rivaroxaban és egy KVA kezelési rend biztonságosságának összehasonlítására egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálatot (PIONEER AF-PCI) végeztek 2124 nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, primer atherosclerosis betegség miatt stent beültetéses PCI kezelésen átesett beteggel. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták egy összesen 12 hónapos kezelésre. Azok a betegek, akiknek a kórelőzményében stroke vagy TIA szerepelt, kizárásra kerültek.
Az 1.csoport 15 mg rivaroxabant kapott naponta egyszer (naponta egyszer 10 mg-ot azok a betegek, akiknek a kreatinin-clearence-e 30 – 49 ml/perc volt) és mellé P2Y12 inhibitort. A 2.csoport 2,5 mg rivaroxabant kapott naponta kétszer és mellé kettős TAG-ot (kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezelés, például klopidogrél 75 mg [vagy alternatívaként P2Y12 inhibitor] és mellé alacsony dózisú acetilszalicilsavval [ASA] 1, 6 vagy 12 hónapig, majd naponta egyszer rivaroxaban 15 mg (vagy 10 mg azok a betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearence-e értéke 30 – 49 ml/perc volt) és mellé alacsony dózisú ASA-t. A 3.csoport beállított dózisú KVA-t és kettős TAG-ot kapott 1, 6 vagy 12 hónapon keresztül, majd beállított dózisú KVA-t és alacsony dózisú ASA-t.
Az elsődleges biztonságossági végpont, a klinikailag jelentős vérzéses események sorrendben, 109 (15,7%), 117 (16,6%) és 167 (24%) betegnél jelentkeztek az 1.csoportban, a 2.csoportban és a 3.csoportban. (HR 0,59; 95%-os CI: 0,47 - 0,76; p < 0,001, és HR 0,63, 95%-os CI: 0,50 - 0,80; p < 0,001, sorrendben). A másodlagos végpont (CV halál, MI vagy stroke cardiovascularis eseményekből álló összetett végpont) 41 (5,9%), 36 (5,1%) és 36 (5,2%)

betegnél jelentkezett rendre az 1. csoportban, a 2. csoportban és a 3. csoportban. Mindegyik rivaroxaban kezelési rend esetében a klinikailag jelentős vérzéses események jelentős csökkenése látszott a KVA kezeléshez képest a stent beültetéses percutan coronaria intervención (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A PIONEER AF-PCI elsődleges célja a biztonságosság értékelése volt. A hatásossságra vonatkozó adatok beleértve a thromboemboliás eseményeket is) ebben a populációban korlátozottak.

MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése
A rivaroxaban klinikai programját arra tervezték, hogy igazolja a rivaroxabannak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint az ismételt fellépés megelőzésében mutatott hatásosságát.
Több mint 12 800 beteget értékeltek négy randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Choice), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut MVT kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Az Einstein PE-ben 4832, akut PE-ben szenvedő betegnél vizsgálták a PE kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatot végző orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut PE kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Mind az Einstein DVT, mind az Einstein PE vizsgálatban az összehasonlító kezelés legalább 5 napig alkalmazott enoxaparinból állt, amelyet K-vitamin-antagonistával történő kezeléssel kombináltak addig, amíg a PI/INR a terápiás tartományba nem került (≥2,0). A kezelést K-vitamin-antagonistával folytatták, amelynek az adagját úgy állították be, hogy biztosítsa a 2,0-3,0-ás terápiás tartományba eső INR-értéket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabant placebóval hasonlították össze.

Az Einstein DVT, PE és Extension vizsgálatban ugyanazokat az előre meghatározott elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokat alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt. A meghatározás szerint a másodlagos hatásossági végpont a recidíváló MVT, a nem fatális PE és az összmortalitás által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein Choice vizsgálatban a fatális PE, illetve nem fatális, tünetekkel járó recidíváló MVT, illetve PE megelőzését vizsgálták 3396, igazolt, tünetekkel járó MVT-on és/vagy PE-n átesett betegnél, akik befejezték a 6 - 12 hónapos antikoaguláns kezelést. Azokat a

betegeket, akiknél terápiás céltartomány szerint adagolt antikoaguláció javallata állt fenn, kizárták a vizsgálatból. A kezelés időtartama az egyén randomizálásnak dátumától függően legfeljebb 12 hónap volt (medián: 351 nap). A naponta egyszer adott 20 mg rivaroxabant és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabant 100 mg acetilszalicilsav napi egyszeri alkalmazásával hasonlították össze.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein DVT vizsgálatban (lásd 6. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív hazárd: 0,680 [0,443 - 1,042], $p = 0,076$ [szuperioritási próba]). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,67-es relatív hazárdról ([95%-os CI: 0,47 - 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxaban javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 55,4%-ban, 60,1%-ban illetve 62,8%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,69 volt (95%-os CI: 0,35 - 1,35).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események), valamint a másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) hasonlóak voltak mindkét kezelési csoport esetén.

6. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3449, tünetekkel járó, akut mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1731**	**Enoxaparin/KVA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1718**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (0,1%)	0
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Súlyos vérzéses esemény	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0001 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,680 (0,443–1,042), p = 0,076 (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 7. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest p = 0,0026 (non-inferioritási próba); relatív hazárd: 1,123 (0,749 - 1,684)). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,849-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,633 - 1,139), névleges p-érték p = 0,275). A kezelési időtartam átlagosan 215 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 63%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 57%-ban, 62%-ban illetve 65%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszatérő VTE incidenciája (interakciós P = 0,082) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,642 volt (95%-os CI: 0,277 - 1,484).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) valamivel alacsonyabbak voltak a rivaroxaban kezelési csoportban (10,3% (249/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (11,4% (274/2405)). A másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) előfordulása alacsonyabb volt a rivaroxaban kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív hazárd 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

7. táblázat: A III. fázisú Einstein PE vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2413**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünetekkel járó PE és MVT	0	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Súlyos vérzéses esemény	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0026 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 1,123 (0,749 – 1,684)

Elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok eredményének egy előre meghatározott,

összesített elemzését (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT és PE vizsgálatok összesített hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4131**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Súlyos vérzéses esemény	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 1,75 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,886 (0,661 - 1,186)

Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében az összesített elemzés során 0,771-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,614 - 0,967), névleges p-érték p = 0,0244).

Az Einstein Extension vizsgálatban (lásd 9. táblázat) az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tekintetében a rivaroxaban szuperiornak bizonyult a placebóhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhez képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses

események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél magasabb arányokat észleltek a placebót kapóknál megfigyeltekhez képest.

9. táblázat: A III. fázisú Einstein Extension vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő vénás thromboembolia megelőzésére**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **6 vagy 12 hónap** **N = 602**	**Placebo** **6 vagy 12 hónap** **N = 594**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Súlyos vérzéses esemény	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Naponta egyszer 20 mg rivaroxaban
* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazárd: 0,185 (0,087–0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 10. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxaban 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiornak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltekéhez.

10. táblázat: A III. fázisú Einstein Choice vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3396 beteg folytatta a visszatérő vénás thromboembolia megelőző kezelését**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1107**	**Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1127**	**ASA 100 mg naponta egyszer N = 1131**
Medián kezelési időtartam [interkvartilis tartomány]	349 [189 - 362] nap	353 [190 - 362] nap	350 [186 - 362] nap
Tünetekkel járó, visszatérő VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE, MI, stroke vagy nem központi idegrendszeri embólia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Súlyos vérzéses esemény	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE vagy súlyos vérzéses (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (névleges érték)
[++] Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (névleges érték)

A III. fázisú EINSTEIN vizsgálaton túl egy prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XALIA) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a recidíváló MVT-t, a jelentős vérzést és a halált is. 5142 akut MVT-s beteget vontak be, hogy a klinikai gyakorlatban vizsgálják a rivaroxaban standard antikoagulációs terápiához viszonyított hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxaban esetében sorrendben 0,7%, 1,4% és 0,5% volt. Különbségek voltak a betegek kiindulási jellemzőiben, köztük az életkorban, a daganatos megbetegedésben és a beszűkült vesefunkcióban. A kiindulásbeli jellemzők különbségeinek korrigálására egy előre meghatározott hajlamossági pontszám („propensity score”) szerint végzett elemzést

használtak, de a fennmaradó zavaró tényezők mindezek ellenére is befolyásolhatják az eredményeket. A rivaroxaban és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív hazárdok összehasolítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhalálozás sorrendben 0,77-nak (95%-os CI: 0,40 – 1,50), 0,91-nak (95%-os CI: 0,54 – 1,54) és 0,51-nak (95%-os CI: 0,24 – 1,07) adódtak.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 40 000 olyan betegének bevonásával zajlott, akik kórtörténetében nem szerepelt daganatos megbetegedés, a rivaroxabant a DVT és PE kezelésére vagy megelőzésére írták fel. A kórházi felvételhez vezető, tünetekkel járó/klinikailag nyilvánvaló VTE/tromboembóliás események aránya 100 betegévre vonatkoztatva az Egyesült Királyságban megfigyelt 0,64 (95%-os CI 0,40–0,97) és a Németországban megfigyelt 2,30 (95%-os CI 2,11–2,51) között változott. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,31 (95%-os CI 0,23–0,42), a gastrointestinalis vérzés esetében 0,89 (95%-os CI 0,67–1,17), az urogenitalis vérzés esetében 0,44 (95%-os CI 0,26–0,74), valamint az egyéb vérzések esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,54) volt.

Gyermekek és serdülők
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekgyógyászati betegeknél
6 nyílt elrendezésű, multicentrikus gyermekgyógyászati vizsgálatban összesen 727 fő, igazolt akut VTE-vel érintett gyermeket vizsgáltak, akik közül 528-an kaptak rivaroxabant. A III. fázisú vizsgálat megerősítése szerint a testtömeghez igazított adagolás az újszülöttektől 18 éves kor alattig terjedő betegeknél hasonló rivaroxaban-expozíciót eredményezett, mint amilyet napi egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt, MVT-s felnőtt betegeknél figyeltek meg (lásd 5.2 pont).

Az EINSTEIN Junior III. fázisú vizsgálat egy randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű, multicentrikus klinikai vizsgálat volt 500 fő olyan gyermekgyógyászati beteg részvételével (életkor: születéstől 18 éves korig), akiknél akut VTE-t igazoltak. A vizsgálatban 276 gyermek volt 12 – <18 év közötti, 101 volt 6 – <12 év közötti, 69 volt 2 – <6 év közötti, valamint 54 volt 2 év alatti életkorú.

Az index VTE-t a következők szerint osztályozták: centrális vénás katéterrel összefüggő VTE (CVC-VTE; 90/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 37/165 beteg a kontroll csoportban), cerebralis vénás és sinus-thrombosis (CVST; 74/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 43/165 beteg a kontroll csoportban), vagy minden más, beleértve az MVT-t és a PE-t (nem CVC-VTE; 171/335 beteg a rivaroxaban csoportban, 85/165 beteg a kontroll csoportban). Az index thrombosis leggyakoribb megnyilvánulási formája a 2 és <18 év közötti gyermekeknél a nem CVC-VTE volt 211 főnél (76,4%); a 6 és <12 év közötti, valamint 2 és <6 év közötti gyermekeknél a CVST volt 48 főnél (47,5%) ill. 35 főnél (50,7%; a 2 év alatti gyermekeknél pedig a CVC-VTE volt 37 főnél (68,5%). A rivaroxaban csoportban nem volt 6 hónaposnál fiatalabb CVST-vel bevont gyermek. A CVST-ben szenvedő betegek közül 22-nél állt fenn központi idegrendszeri fertőzés (13 betegnél a rivaroxaban-csoportban és 9-nél az összehasonlító csoportban).

A VTE-t külön perzisztáló, illetve átmeneti, vagy pedig perzisztáló és átmeneti kockázati tényezők együtt provokálták a 438 gyermeknél (87,6%).

A betegek kiindulási kezelésként terápiás dózisú UFH-t, LMWH-t vagy fondaparinuxot kaptak legalább 5 napig, és 2:1 arányú véletlen besorolás alapján vagy rivaroxabant kaptak a testtömegüknek megfelelő dózisban, vagy az összehasonlító készítményeket (heparinokat, KVA-t) kapó csoportba kerültek a 3 hónapos fő vizsgálati kezelés idejére (ez 1 hónap volt a 2 évesnél fiatalabb, CVC-VTE-s gyermekeknél). A fő vizsgálati kezelési időszak végén megismételték a kiinduláskor készített diagnosztikai képalkotó eljárást, amennyiben klinikailag lehetséges volt. A vizsgálati kezelést le lehetett állítani ezen a ponton, vagy pedig a vizsgálóorvos belátása szerint az még folytatható volt összesen 12 hónapig terjedően (3 hónapig terjedően a 2 évesnél fiatalabb, CVC-VTE-s gyermekeknél).

Az elsődleges hatásossági kimenetel a tünetekkel járó, recidíváló VTE volt. Az elsődleges

biztonságossági kimenetel a súlyos vérzés és a klinikailag releváns, de nem súlyos vérzés (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB) alkotta összetett végpont volt. Mindegyik hatásossági és biztonságossági kimenetelt központilag értékelt egy független, a betegnek rendelt kezelést nem ismerő bizottság. A hatásossági és biztonságossági eredményeket alább, a 11. és a 12. táblázat mutatja be.

A rivaroxaban-csoportban 335-ből 4 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 5 betegnél fordultak elő recidíváló VTE-k. A súlyos vérzés és a CRNMB alkotta összetett kimenetelről a rivaroxabannal kezelt 329 betegből 10-nél (3%), míg az összehasonlító készítménnyel kezelt 162 betegből 3-nál (1,9%) számoltak be. Nettó klinikai előnyről (tünetekkel járó, visszatérő VTE + súlyos vérzéses események) a rivaroxaban-csoportban 335-ből 4 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 7 betegnél számoltak be. A thrombus okozta betegségteher rendeződése megismételt képalkotó eljárással vizsgálva a rivaroxaban-csoportban 335-ből 128 betegnél, az összehasonlító készítményt kapó csoportban pedig 165-ből 43 betegnél következett be. Ezek az eredmények általánosságban hasonlóak voltak a különböző korcsoportokban. Azonnali kezelést igénylő vérzéssel 119 (36,2%) gyermeket jegyeztek a rivaroxaban csoportban és 45 (27,8%) gyermeket a kontroll csoportban.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a fő kezelési időszak végén

Esemény	**Rivaroxaban N = 335***	**Összehasonlító készítmény N = 165***
Recidíváló VTE (elsődleges hatásossági kimenetel)	4 (1,2%, 95%-os CI: 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95%-os CI: 1,2% – 6,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve tünetmentes állapotromlást mutat	5 (1,5%, 95%-os CI: 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95%-os CI: 1,6% – 7,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve nem mutat változást	21 (6,3%, 95%-os CI: 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95%-os CI: 7,3% – 17,4%)
A megismételt képalkotó eljárás normalizálódást mutat	128 (38,2%, 95%-os CI: 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95%-os CI: 19,8% – 33,0%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + súlyos vérzés (nettó klinikai előny)	4 (1,2%, 95%-os CI: 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95%-os CI: 2,0% – 8,4%)
Végzetes vagy nem végzetes pulmonalis embolia	1 (0,3%, 95%-os CI: 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95%-os CI: 0,0% – 3,1%)

*FAS= teljes elemzési populáció (full analysis set), az összes randomizált gyermek

12. táblázat: Biztonságossági eredmények a fő kezelési időszak végén

	Rivaroxaban N = 329*	**Összehasonlító készítmény N = 162***
Összetett: Súlyos vérzés + CRNMB (elsődleges biztonságossági kimenetel)	10 (3,0%, 95%-os CI: 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95%-os CI: 0,5% – 5,3%)
Súlyos vérzés	0 (0,0%, 95%-os CI: 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95%-os CI: 0,2% – 4,3%)
Azonnali kezelést igénylő vérzések	119 (36,2%)	45 (27,8%)

* SAF= biztonságossági elemzési populáció (safety analysis set), az összes olyan randomizált gyermek, aki legalább 1 adag vizsgálati készítményt kapott

A rivaroxaban hatásossági és biztonságossági profilja nagyjából hasonló volt a gyermekgyógyászati

VTE-populációban és az MVT-s/PE-s felnőtt populációban; azonban azoknak a vizsgálati alanyoknak a hányada, akiknél bármilyen vérzés jelentkezett magasabb volt a gyermekgyógyászati VTE-populációban, mint az összehasonlított MVT-s/PE-s felnőtt populációban.

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxaban és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átestek thrombosison, antiphospholipid szindrómával diagnosztizáltak és magas a thromboemboliás események kockázata (mindhárom antiphospholipid teszt pozitív: lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek). A 120 fős vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították a rivaroxaban karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxaban kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearence (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabannal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény (4 ischaemiás stroke és 3 myocardialis infarctus). A warfarinnal kezelt betegek esetében nem jelentettek ilyen eseményt. Súlyos vérzés jelentkezett 4 rivaroxabannal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a rivaroxabant tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a thromboemboliás események kezelésében, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a rivaroxabant tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a thromboemboliás események megelőzésében, gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A következő információk felnőttektől nyert adatokon alapulnak.
A rivaroxaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 - 4 órával a tabletta bevétele után éri el.
A rivaroxaban orális alkalmazását követően a felszívódás majdnem teljes, és a 2,5 mg-os illetve 10 mg-os adagot tartalmazó tabletta esetén az orális biohasznosulás az éhgyomri/étkezés utáni állapottól függetlenül magas (80 - 100%). Az étellel együtt történő bevétel nem befolyásolja a rivaroxaban AUC- vagy C_{max}-értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett.
A csökkent mértékű felszívódás miatt, a 20 mg-os tabletta esetén 66%-os orális biohasznosulást határoztak meg éhgyomri állapot esetén. Ha a rivaroxaban 20 mg tablettát étellel vették be, akkor az átlagos AUC-érték 39%-os emelkedését figyelték meg az éhgyomri állapotban történő bevételhez képest, amely közel teljes felszívódást és magas orális biohasznosulást jelez. A rivaroxaban 15 és 20 mg tablettát étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).
A rivaroxaban farmakokinetikája, éhgyomorra bevéve, naponta 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Étkezést követően a rivaroxaban 10, 15 és 20 mg-os tabletta farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott. Nagyobb adagokban a rivaroxaban a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel.

A rivaroxaban farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.
A rivaroxaban felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxaban granulátum a vékonybél proximális részében szabadul fel, az AUC-érték 29%-os és a C_{max}-érték 56%-os csökkenéséről számoltak be a tablettához képest. Az expozíció tovább csökken, ha a rivaroxaban a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxaban gyomortól distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxaban-expozíciót eredményezhet.
A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettáéhoz hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabant almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxaban előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxaban dózisokra is érvényesek.

Gyermekek és serdülők
A gyermekek a rivaroxaban tablettát vagy belsőleges szuszpenziót etetés vagy étkezés közben, illetve nem sokkal azt követően kapták és a szokásosan fogyasztott folyadékkal együtt annak érdekében, hogy ezzel biztosítsák a megbízható adagolást náluk. Akárcsak a felnőtteknél, a rivaroxaban gyermekeknél is gyorsan felszívódik a tabletta, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában történő orális alkalmazást követően. Nem figyeltek meg különbséget a felszívódási ráta, illetve a felszívódás mértéke tekintetében a tabletta és a granulátum belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma között. Nem állnak rendelkezésre intravénás alkalmazást követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél, ezért a rivaroxaban abszolút biohasznosulása gyermekeknél nem ismert. A relatív biohasznosulás csökkenését tapasztalták a (mg/ttkg-ban kifejezett) adagok növelésével párhuzamosan, ami arra utal, hogy nagyobb dózisoknál korlátozott a felszívódás még akkor is, ha étellel együtt veszik be a készítményt.
A rivaroxaban 20 mg tablettát etetés vagy étkezés közben kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás
A plazmafehérjékhez való kötődése emberben magas, hozzávetőlegesen 92 - 95%, közülük a fő kötő komponens a szérum albumin. Eloszlási térfogata közepes, a V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Gyermekek és serdülők
Nem állnak rendelkezésre adatok a rivaroxaban plazmafehérje-kötődéséről kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxaban intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A Vss populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – <18 év) a rivaroxaban szájon át történő alkalmazása esetén a testtömegtől függ és allometrikus függvénnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kg-os testtömegű embernél 113 liter.

Biotranszformáció és elimináció
Felnőtteknél az alkalmazott rivaroxaban dózis kb. 2/3 része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózis fennmaradó 1/3 része közvetlenül, változatlan hatóanyag formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletbe, főként aktív renális kiválasztás révén.
A rivaroxaban a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a

biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxaban a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxaban a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxaban körülbelül 10 l/óra mértékű szisztémás clearance-értékkel az alacsony clearance-értékkel rendelkező anyagok csoportjába tartozik. 1 mg-os adag intravénás beadása után a felezési idő körülbelül 4,5 óra. Oralis beadást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxaban plazmából történő eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Gyermekek és serdülők
Nem állnak rendelkezésre metabolizmust leíró adatok kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxaban intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A CL (*systemic clearance)* populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – <18 év) a rivaroxaban szájon át történő alkalmazása után a testtömegtől függ és allometrikus függvénnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kg-os testtömegű embernél 8 liter/óra. A diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült mértani átlagértékei az életkorral fordított arányban csökkennek, a következő tartományban: serdülőknél 4,2 óra; 2–12 éves gyermekeknél 3 óra; míg 0,5 – <2 éves gyermekeknél csupán 1,9 óra, 0,5 évesnél fiatalabb csecsemőknél pedig csak 1,6 óra.

<u>Speciális populációk</u>
Nemek közötti különbségek
Felnőtteknél a férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban. Feltáró elemzés nem mutatott releváns különbségeket a fiú- és lánygyermekek rivaroxaban-expozícióját illetően.

Időskorú betegek
Idős betegekben a fiatal betegeknél magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, az átlagos AUC-értékek körülbelül 1,5-szer voltak magasabbak, főleg a csökkent (látszólagos) teljes és renális clearance miatt. Nem szükséges az adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák
Szélsőséges testsúlyértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) felnőtteknél csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxaban plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.
Gyermekeknél testtömeg alapján adagolják a rivaroxabant. Egy feltáró elemzés nem mutatta ki azt, hogy az optimálistól elmaradó testsúly vagy az elhízás jelentős hatással volna a rivaroxaban expozíciójára gyermekeknél.

Etnikai különbségek
Felnőtteknél a rivaroxaban farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős etnikai különbség a kaukázusi, afroamerikai, spanyol, japán illetve kínai betegek között.

Egy feltáró elemzésben nem mutatták ki azt, hogy különböző etnikumoknál jelentős eltérések lennének a rivaroxaban expozícióját illetően japán, kínai vagy egyéb ázsiai gyermekeknél, a figyelembe vehető általános gyermekgyógyászati populációval összehasonlítva.

Májkárosodás
Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhosisos felnőtt betegek (Child-Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxaban farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxaban AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhosisos betegekben (Child-Pugh B stádium) a rivaroxaban átlagos AUC-értékei jelentős mértékben növekedtek (2,3-szeresére) az egészséges önkéntesekhez képest. A nem kötött AUC-érték 2,6-szeres emelkedését figyelték meg. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban renalis kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.
Az Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez lépest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabanra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.
A rivaroxaban ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú, cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 pont).
Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekek esetében.

Vesekárosodás
Felnőtteknél a rivaroxaban hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékeltek. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) és súlyos (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxaban megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetőleg 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxaban óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).
Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m^2) 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében.

<u>Betegektől származó farmakokinetikai adatok</u>
Az akut MVT kezelésére naponta egyszer 20 mg rivaroxabant kapó betegeknél a mértani átlag koncentráció (90%-os predikciós intervallum) 2 - 4 órával és kb. 24 órával (nagyjából képviselve a maximum és minimum koncentrációkat az adagolási időszakban) a dózis bevétele után 215 (22 - 535), illetve 32 (6 - 239) mcg/l volt.

A 13. táblázat foglalja össze a mintavételi intervallumban mért koncentrációk mértani átlagait (90%-os intervallum), amelyek az adagolási intervallum során kialakult maximális és minimális koncentrációkat reprezentálják nagyjából olyan akut VTE-s gyermekgyógyászati betegeknél, akik a testtömegükhöz igazított mennyiségű rivaroxabant kaptak, amely a napi egyszeri 20 mg dózist kapó felnőtt MVT-s betegeknél megállapítható expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett náluk.

13. táblázat: A rivaroxaban dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációit (mikrogramm/l) adagolási rend és életkor szerint összesítő statisztikák (mértani átlag (90%-os intervallum))

Időtartományok								
o.d.	**N**	**12 –<18 év**	**N**	**6 –<12 év**				
2,5–4 óra után	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 óra után	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
b.i.d.	**N**	**6 –<12 év**	**N**	**2 –<6 év**	**N**	**0,5 – <2 év**		
2,5–4 óra után	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.sz.		
10–16 óra után	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.sz. – n.sz.)		
t.i.d.	**N**	**2 –<6 év**	**N**	**Születéstől <2 évig**	**N**	**0,5 – <2 év**	**N**	**Születéstől <0,5 évig**
0,5–3 óra után	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 óra után	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. = napi egyszeri adagolás, b.i.d. = napi kétszer, t.i.d. = napi háromszor, n.sz. = nem számították ki
A mennyiségi kimutathatóság alsó határa (lower limit of quantification, LLOQ) alatti értékeket 1/2 LLOQ-val helyettesítettek a statisztikai számításokhoz
(LLOQ = 0,5 mikrogramm/l).

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés
Különböző, széles tartományt felölelő adagok (naponta kétszer 5 - 30 mg) beadását követően vizsgálták a rivaroxaban plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplasztin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/ farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxaban koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 mp volt, a meredekség pedig 3 - 4 mp/(100 mcg/l). A fázis II és III vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők
A biztonságosságot és hatásosságot – a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben történő stroke és systemás embolisatio megelőzésének javallatában – gyermekeknél és legfeljebb 18 éves serdülőknél nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.
Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.
A rivaroxabant vizsgálták fiatal patkányoknál a születés utáni 4. napon megkezdett, 3 hónapig terjedő kezelés során, amelyben periinsularis bevérzés nem dózisfüggő növekedését mutatták ki. Nem tapasztaltak célszervre specifikus toxicitásra utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban-tabletta vízben és almaszószban legfeljebb 4 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/Alumínium buborékcsomagolás 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, vagy adagonként perforált, 10 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan gyermekbiztos polipropilén záródugóval és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 30 vagy 90 filmtabletta.
HDPE tartály fehér, átlátszatlan polipropilén csavarmenetes kupakkal és indukciós tömítőbéléssel. Kiszerelés: 500 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Porrá tört tabletta
A rivaroxaban-tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután ellenőrizték, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik-e el. Utána a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, ez ugyanis csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os porrá tört tabletta alkalmazását közvetlenül enterális táplálásnak kell követnie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/040-053

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden 15 mg-os filmtabletta 15 mg rivaroxabant tartalmaz filmtablettánként.
Minden 20 mg-os filmtabletta 20 mg rivaroxabant tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag
Minden 15 mg-os filmtabletta 20,92 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként, lásd 4.4 pont.
Minden 20 mg-os filmtabletta 27,90 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)
Rivaroxaban Accord 15 mg: piros színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 5,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL” dombornyomással, másik oldalán „2” jelzéssel.
Rivaroxaban Accord 20 mg: sötétpiros színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL3”, másik oldalán sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése felnőtt betegeknél. (A hemodinamikailag instabil betegekkel kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
MVT kezelése, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése
Az akut MVT vagy PE kezdeti kezelésére az ajánlott adag az első három héten naponta kétszer 15 mg, amelyet naponta 20 mg követ a fenntartó kezelés és a recidíváló MVT és PE megelőzése céljából.

Rövid időtartamú (legalább 3 hónapos) terápia mérlegelendő azoknál a MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegeknél, akiknél jelentős átmeneti kockázati tényezők (például a közelmúltban történt nagyobb műtét vagy trauma) provokálta a MVT-t, illetve PE-t. Hosszabb időtartamú terápia mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a provokált MVT vagy PE nem áll összefüggésben jelentősebb átmeneti kockázati tényezőkkel, a MVT-t vagy

PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

Amennyiben a recidíváló MVT és PE hosszan tartó megelőző kezelése indokolt (a MVT-ra, illetve PE-ra alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően), a javasolt adag naponta egyszer 10 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a recidíváló MVT, illetve PE kockázata magasnak tekinthető, például akiknél szövődményes kísérőbetegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételten MVT vagy PE jelentkezett naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Accord alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Rivaroxaban Accord alkalmazása megfontolandó.

A terápia időtartamát és az adagot egyénre szabottan, a kezelésből származó előny vérzési kockázattal szembeni gondos mérlegelése után kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

	Időtartam	**Adagolási rend**	**Napi összdózis**
Recidíváló MVT és PE megelőzése és kezelése	1 - 21. nap	Naponta kétszer 15 mg	30 mg
	A 22. naptól kezdődően	Naponta egyszer 20 mg	20 mg
Recidíváló MVT és PE megelőzése	A DVT-re, illetve PE-re alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően	Naponta egyszer 10 mg vagy naponta egyszer 20 mg	10 mg vagy 20 mg

A Rivaroxaban Accord 4 hetes kezelését elindító kezdőcsomagja azon betegek részére szolgál, akik a 22. napot követően napi kétszer 15 mg-ról napi egyszeri 20 mg-ra térnek át (lásd 6.5 pont).
Közepes vagy súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknek, akiknél a 22. napot követően naponta egyszer 15 mg mellett döntöttek, egyéb, csak a 15 mg os filmtablettát tartalmazó kiszerelések is elérhetőek (lásd alább az adagolási utasításokat a „Speciális populációk” részben).

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési szakasz (1 - 21. nap) alatt kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, mivel így biztosíthatja a 30 mg rivaroxaban/nap bevitelét. Ebben az esetben egyszerre két darab 15 mg-os tablettát is be lehet venni. A következő napon a betegnek folytatnia kell a szokásos naponta kétszer 15 mg bevételét az ajánlásnak megfelelően.

Ha a napi egyszeri adaggal végzett kezelési szakban kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Accord-ot, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlásnak megfelelően. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres adagot bevenni a kimaradt adag pótlására.

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) rivaroxabanra
Az MVT-vel, PE-vel és az ismétlődés megelőzésére kezelt betegeknél a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Accord-kezelést megkezdeni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) ≤ 2,5.
A KVA-ról rivaroxabanra történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett INR-értéket lehet mérni a rivaroxaban bevétele után. Az INR nem alkalmas a rivaroxaban antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás rivaroxabanról K-vitamin-antagonistára (KVA)
A rivaroxabanról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a rivaroxaban hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.
A rivaroxabanról KVA-ra átálló betegeknél a rivaroxabant és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR ≥ 2,0 nem lesz. Az átállási időszak első két napján a KVA hagyományos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a rivaroxabant és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag rivaroxaban bevételétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag rivaroxaban bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Accord szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról rivaroxabanra
Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a rivaroxaban-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdeni, mielőtt a következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparinok) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás rivaroxabanról parenterális antikoagulánsra
A parenterális antikoaguláns első adagját a rivaroxaban következő adagja bevételének időpontjában kell beadni.

Speciális populációk
Vesekárosodás
A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Accord-ot az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegekre az alábbi adagolási javaslat vonatkozik:

- MVT kezelésére, PE kezelésére és a visszatérő MVT valamint PE megelőzésére: a betegeket naponta kétszer 15 mg-gal kell kezelni az első három héten.
  Ezután, amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 20 mg, az adag napi egyszer 20 mg-ról napi egyszer 15 mg-ra való csökkentését meg kell fontolni, ha a beteg becsült vérzési kockázata nagyobb, mint a recidíváló MVT és PE kockázata. A 15 mg alkalmazásának ajánlása farmakokinetikai modellezésen alapul, és nem vizsgálták ebben a klinikai környezetben (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).
  Amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 10 mg, ennek módosítása nem szükséges.

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
A Rivaroxaban Accord ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumban szenvedő cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Időskorú betegek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testsúly
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Nemi különbségek
Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord-kezelést elindító kezdőcsomag nem használható 0–18 év közötti gyermekeknél, ugyanis kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

Az alkalmazás módja
A Rivaroxaban Accord szájon át történő alkalmazásra való.
A tablettát étellel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tabletta
Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Accord tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Accord 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadását azonnal enteralis táplálásnak kell követnie.
A porrá tört tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pontok).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. nem frakcionált heparin (unfractionated heparin, UFH), kis molekulatömegű heparin (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin derivátumok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixaban, stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhosisos betegeket is (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt.

Vérzés kockázata
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Accord-ot szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Accord alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést is) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont).
A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Bár a rivaroxaban-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxaban-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxaban-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a rivaroxaban plazmaszintje jelentősen emelkedhet (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Accord-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15 - 29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont). A Rivaroxaban Accord elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxaban plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
A Rivaroxaban Accord alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV-proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteineket (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxaban plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav és thrombocytaaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor-bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 pont).

Egyéb vérzéses kockázati faktorok
Az egyéb antithrombotikus gyógyszerekhez hasonlóan a rivaroxaban nem ajánlott a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:

- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy korábbi tüdővérzés

Daganatos betegek
A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antitrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxaban-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.
Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxaban alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek
A rivaroxaban nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknél, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a rivaroxaban megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Accord-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxaban nem javasoltak olyan thrombosison átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin anatagonista kezeléshez képest.

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges.

A Rivaroxaban Accord nem ajánlott a nem frakcionált heparin alternatívájaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció
Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának veszélye, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet. Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 15 mg vagy 20 mg rivaroxaban alkalmazásával kapcsolatban.
A rivaroxaban és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxaban farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb,amikor a rivaroxaban antikoaguláns hatása alacsonyra tehető. Ugyanakkor a megfelelően alacsony antikoaguláns hatás eléréséhez szükséges pontos időzítés nem ismert egy adott beteg esetében.
Az epidurális katéter eltávolítására vonatkozó ajánlás az általános farmakokinetikai jellemzőkön alapul, és a felezési idő kétszeresénél javasolt, vagyis a rivaroxaban utolsó alkalmazása után legalább 18 órának kell eltelnie fiatal betegek, és legalább 26 órának kell eltelnie idős betegek esetében (lásd 5.2 pont). A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxaban következő adagjának alkalmazása előtt.
Traumatizáló punkció esetén a rivaroxaban alkalmazását 24 órával el kell halasztani.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után
Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord 15/ 20 mg filmtablettát legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges és egybeesik az orvos klinikai megítélésével.
Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.
A Rivaroxaban Accord szedését a lehető leghamarabb el kell kezdeni az invazív vagy műtéti beavatkozás után, azzal a feltétellel, ha ezt az adott klinikai helyzet lehetővé teszi, illetve a kezelőorvos megítélése szerint megfelelő vérzéscsillapítást alkalmaztak (lásd 5.2 pont).

Időskorú betegek
Az életkor növekedésével növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.2 pont).

Bőrreakciók
A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban alkalmazásával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/ a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknél ezeknek a reakcióknak vélhetően a kezelés korai szakaszában van a legnagyobb kockázata: az esetek túlnyomó többségében a reakció kezdete a kezelés első heteire esett. A rivaroxaban-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk
A Rivaroxaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag
„nátriummentes".

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok
A rivaroxaban ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxaban átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a rivaroxaban alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabannak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A klaritromicin (500 mg naponta kétszer) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxaban AUC 1,5-szeres és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését okozta. A klaritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében: lásd 4.4 pont).

A CYP3A4-et és a P-gp-t közepes mértékben gátló eritromicin (500 mg naponta háromszor) alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC- és C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. Az eritromicinnel való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél.
Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxaban átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max}-értékében. Az eritromicin és a vesekárosodás hatása additív (lásd 4.4 pont).

A flukonazol (naponta egyszer 400 mg), amely közepes erősségű CYP3A4-gátlónak tekinthető, a rivaroxaban átlagos AUC-érték 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max}-érték 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazollal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknél. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

Mivel korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a dronedaronnal kapcsolatban, a rivaroxabannal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok
Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxaban (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető a Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem

befolyásolta a véralvadási teszteket (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxaban farmakokinetikai jellemzőit.
A fokozott vérzési kockázat miatt óvatosan kell eljárni, ha a betegek egyidejűleg egyéb antikoaguláns kezelésben is részesülnek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

NSAID-k / thrombocyta-aggregáció-gátlók
A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxaban (15 mg) és 500 mg naproxen együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.
A rivaroxabant 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.
A klopidogrél (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabannal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.
Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID szereket (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocyta-aggregáció-gátlókat szed, mert ezek a készítmények jellemzően fokozzák a vérzési kockázatot (lásd 4.4 pont).

SSRI-k/SNRI-k
Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél, ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A rivaroxaban klinikai programjában történt egyidejű alkalmazásukkor a súlyos, illetve nem súlyos, klinikailag jelentős vérzések számszerűen magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg az összes kezelési csoportban.

Warfarin
A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabanra (20 mg) vagy rivaroxabanról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 - 3,0) az additív hatásnál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidőt/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg az aPTI-re gyakorolt hatás, a Xa faktor aktivitására kifejtett gátlás és az endogén trombin potenciál tekintetében additív hatást észleltek.
Ha az átállási szakaszban a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxaban hatását mutatta.
Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxaban C_{min}–értékénél használható (a rivaroxaban előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxaban a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban.
A warfarin és a rivaroxaban között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4 induktorok
A rivaroxaban és az erős CYP3A4 induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxaban átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxaban együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*) ugyancsak a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraival történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések
Nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás a rivaroxaban midazolammal (CYP3A4 szubsztrát), digoxinnal (P-gp szubsztrát), atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor. A rivaroxaban nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.

Laboratóriumi paraméterek
Az alvadási paramétereket (pl. PI, aPTI, HepTest) a rivaroxaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán, a rivaroxaban alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxaban-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás
A rivaroxaban biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a rivaroxaban alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység
Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabannal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rivaroxaban kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Jelentettek mellékhatásként ájulást (gyakoriság: nem gyakori) és szédülést (gyakoriság: gyakori) (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik ilyen mellékhatásokat tapasztalnak, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A rivaroxaban biztonságosságát tizenhárom, pivotális III. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 1. táblázat).

Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermekgyógyászati korú beteg kapott rivaroxabant.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Betegek száma*	Napi összdózis	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT), tüdőembolia (PE) kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1 - 21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	329	A testtömeghez igazított dózis, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló a MVT miatt napi egyszeri 20 mg rivaroxabannal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	12 hónap
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	7750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidogréllel vagy tiklopidinnel együtt adva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3 256	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabant kapott betegek
**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxaban-t kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés volt (2. táblázat) (lásd még 4.4 pont, valamint alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása" cím alatt). A leggyakrabban jelentett vérzések közé az epistaxis (4,5%), illetve a gyomor- és bélrendszeri vérzések (3,8%) tartoztak.

2. táblázat: A vérzés* és az anaemia eseteinek előfordulási gyakorisága a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkel végzett, befejezett III. fázisú vizsgálatokban

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolia megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegévenként 22	100 betegévenként 1,4
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabannal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.
** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia, mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.
*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak
\# A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél rivaroxabannal kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:
nagyon gyakori (≥ 1/10)
gyakori: (≥ 1/100– < 1/10)
nem gyakori: (≥ 1/1000– < 1/100)
ritka: (≥ 1/10 000 – < 1/1000)
nagyon ritka (< 1/10 000)
nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegekkel végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás*

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is)[A] Thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis Angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, syncope			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eosinophil pneumonia	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastrointestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés[A], hasmenés, hányás[A]	Szájszárazság			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Emelkedett transzaminázszint	Májkárosodás Emelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint[A] Emelkedett GGT-szint[A]	Icterus Konjugált bilirubinszint emelkedés (az SGPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül) Cholestasis, Hepatitis (beleértve a hepatocellularis károsodást is)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Pruritus (beleértve a generalizált pruritus nem gyakori eseteit), kiütések, ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés	Urticaria		Stevens-Johnson szindróma /toxicus epidermalis necrolysis DRESS szindróma	

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtagfájdalom[A]	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is)[B], vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoaguláns okkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz[A], perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema [A]		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint[A] Emelkedett lipázszint[A] Emelkedett amilázszint[A]			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás[A]		Vascularis pseudoaneurysma[C]		

A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél
C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothromboticus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)
* A kiválasztott III. fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása
Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxaban alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont: A vérzés kezelése). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, fogíny, gastrointestinalis, urogenitalis, beleértve a kóros hüvelyi vérzést vagy fokozott menstruációs vérzést) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. a nem beállított, súlyos artériás hypertoniában szenvedő és/vagy a haemostasist befolyásoló gyógyszereket egyidejűleg szedő betegeknél (lásd „Vérzés kockázata”, 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkezhetnek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.
A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint a kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a rivaroxabannal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ritka esetekben, legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakaszt). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére. Rendelkezésre áll egy specifikus, hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxaban farmakodinámiás hatását antagonizálja (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).
A rivaroxaban túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése
Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabant kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni,. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.
Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkelsem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek rivaroxabant kapó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az ajánlás korlátozott számú nem-klinikai adaton is alapul. A vérzéses állapot javulásától függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és a dózis beállítása. Súlyos vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető (lásd 5.1 pont).

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják a rivaroxaban antikoaguláns hatását.
A rivaroxabant kapó egyéneknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexámsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. A rivaroxabant kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum dezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus
A rivaroxaban a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat.
A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaszkád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxaban nem gátolja a trombint (aktivált II. faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások
Emberben a Xa faktor dózisfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxaban - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel a nemzetközi normalizált arány INR csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra.

A MVT és PE kezelésére és az ismétlődés megelőzésére rivaroxbant szedő betegeknél a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 - 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 17 és 32 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális szintnél (8 - 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxaban esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén (18 - 30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.
A nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, a stroke és systemás embolisatio megelőzésére rivaroxabant kapó betegek esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 1-4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás idején) a naponta egyszer 20 mg-mal kezelt betegeknél 14 és 40 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 10 és 50 mp között változott. A minimális szintnél (16 - 36 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxaban esetén 12 és 26 mp között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 12 és 26 mp között változott.
Egy egészséges felnőttekkel (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának reverzibilitását vizsgálták két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátum (PPC) [egy 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protombinkomplex-koncentrátum (II, VII, IX és X faktorok)] egyszeri adagjainak (50 IU/kg) hatására. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározottt PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombinképződés reverziójára, mint a 4 faktoros PCC (lásd 4.9 pont).
Az aktivált parciális thromboplasztin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxaban kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxaban-szinteket kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel lehet mérni (lásd 5.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxaban klinikai programját arra tervezték, hogy igazolja a rivaroxabannak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint az ismételt fellépés megelőzésében mutatott hatásosságát.
Több mint 12 800 beteget értékeltek négy randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Chance), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut MVT kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Az Einstein PE-ben 4832, akut PE-ben szenvedő betegnél vizsgálták a PE kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatot végző orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt. Az első három hétben az akut PE kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabant adtak. Ezután 20 mg rivaroxabant alkalmaztak naponta egyszer.

Mind az Einstein DVT, mind az Einstein PE vizsgálatban az összehasonlító kezelés legalább 5 napig alkalmazott enoxaparinból állt, amelyet K-vitamin-antagonistával történő kezeléssel

kombináltak addig, amíg a PI/INR a terápiás tartományba nem került (≥2,0). A kezelést K-vitamin-antagonistával folytatták, amelynek az adagját úgy állították be, hogy biztosítsa a 2,0 - 3,0-ás terápiás tartományba eső INR-értéket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabant placebóval hasonlították össze.

Az Einstein DVT, PE és Extension vizsgálatban ugyanazokat az előre meghatározott elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokat alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt. A meghatározás szerint a másodlagos hatásossági végpont a recidíváló MVT, a nem fatális PE és az összmortalitás által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein Choice vizsgálatban a fatális PE, illetve nem fatális, tünetekkel járó recidíváló MVT, illetve PE megelőzését vizsgálták 3396, igazolt, tünetekkel járó MVT-on és/vagy PE-n átesett betegnél, akik befejezték a 6 - 12 hónapos antikoaguláns kezelést. Azokat a betegeket, akiknél terápiás céltartomány szerint adagolt antikoaguláció javallata állt fenn, kizárták a vizsgálatból. A kezelés időtartama az egyén randomizálásnak dátumától függően legfeljebb 12 hónap volt (medián: 351 nap). A naponta egyszer adott 20 mg rivaroxabant és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabant 100 mg acetilszalicilsav napi egyszeri alkalmazásával hasonlították össze.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidíváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt.

Az Einstein DVT vizsgálatban (lásd 4. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív hazárd: 0,680 [0,443 - 1,042], $p = 0,076$ [szuperioritási próba]). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,67-es relatív hazárdról ([95%-os CI: 0,47 – 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxaban javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 55,4%-ban, 60,1%-ban illetve 62,8%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,69 volt (95%-os CI: 0,35 - 1,35).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események), valamint a másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) hasonlóak voltak mindkét kezelési csoport esetén.

4. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3449, tünetekkel járó, akut mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1731**	**Enoxaparin/KVA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 1718**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (0,1%)	0
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Súlyos vérzéses esemény	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 5. táblázat) a rivaroxabanról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest $p = 0,0026$ (non-inferioritási próba); relatív hazárd: 1,123 (0,749 - 1,684)). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,849-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,633 - 1,139), névleges p-érték $p = 0,275$). A kezelési időtartam átlagosan 215 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 63%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelések alatt 57%-ban, 62%-ban illetve 65%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszetérő VTE incidenciája (interakciós $P = 0,082$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxaban relatív hazárdja a warfarinhoz képest 0,642 volt (95%-os CI: 0,277 - 1,484).

Az elsődleges biztonságossági végpontokra vonatkozó előfordulási arányok (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) valamivel alacsonyabbak voltak a rivaroxaban kezelési csoportban (10,3% (249/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (11,4% (274/2405)). A másodlagos biztonságossági végpontok (súlyos vérzéses események) előfordulása alacsonyabb volt a rivaroxaban kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív hazárd 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

5. táblázat: A III. fázisú Einstein PE vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 2413**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünetekkel járó PE és MVT	0	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Súlyos vérzéses esemény	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA
* p < 0,0026 (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 1,123 (0,749 – 1,684)

Elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok eredményének egy előre meghatározott, összesített elemzését (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A III. fázisú Einstein DVT és PE vizsgálatok összesített hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 vagy 12 hónap** **N = 4131**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Súlyos vérzéses esemény	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxaban 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg
b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA

* p < 0,0001 (non-inferioritás az előre meghatározott 1,75 relatív hazárdhoz); relatív hazárd: 0,886 (0,661 – 1,186)

Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében az összesített elemzés során 0,771-es relatív hazárdról számoltak be ((95%-os CI: 0,614 - 0,967), névleges p-érték p = 0,0244).

Az Einstein Extension vizsgálatban (lásd 7. táblázat) az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tekintetében a rivaroxaban szuperiornak bizonyult a placebóhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhez képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabannal kezelt betegeknél magasabb arányokat észleltek a placebót kapóknál megfigyeltekhez képest.

7. táblázat: A III. fázisú Einstein Extension vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő vénás thromboembolia megelőzésére**	
Terápiás adag és kezelési időtartam	**Rivaroxaban[a)]** **6 vagy 12 hónap** **N = 602**	**Placebo** **6 vagy 12 hónap** **N = 594**
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Súlyos vérzéses esemény	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Naponta egyszer 20 mg rivaroxaban

* p < 0,0001 (szuperioritás); relatív hazárd: 0,185 (0,087 - 0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 8. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxaban 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiornak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltekéhez.

8. táblázat: A III. fázisú Einstein Choice vizsgálat hatásossági és biztonságossági eredményei

Vizsgálati populáció	**3396 beteg folytatta a visszatérő vénás thromboembolia megelőző kezelését**		
Terápiás adag	**Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1107**	**Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1127**	**ASA 100 mg naponta egyszer N = 1131**
Medián kezelési időtartam [interkvartilis tartomány]	349 [189 - 362] nap	353 [190 - 362] nap	350 [186 - 362] nap
Tünetekkel járó, visszatérő VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Tünetekkel járó, recidíváló MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE, MI, stroke vagy nem központi idegrendszeri embólia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Súlyos vérzéses esemény	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE vagy súlyos vérzéses (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)[+]	17 (1,5%)[++]	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p=0,0009 (névleges érték)
[++] Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (névleges érték)

A III. fázisú EINSTEIN vizsgálaton túl egy prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XANTUS) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a recidíváló MVT-t, a jelentős vérzést és a halált is. 5142 akut MVT-s beteget vontak be, hogy a klinikai gyakorlatban vizsgálják a rivaroxaban standard antikoagulációs terápiához viszonyított hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxaban esetében sorrendben 0,7%, 1,4% és 0,5% volt. Különbségek voltak a betegek kiindulási jellemzőiben, köztük az életkorban, a daganatos megbetegedésben és a beszűkült vesefunkcióban. A kiindulásbeli jellemzők különbségeinek korrigálására egy előre meghatározott hajlamossági pontszám („propensity score”) szerint végzett elemzést használtak, de a fennmaradó zavaró tényezők mindezek ellenére is befolyásolhatják az

eredményeket. A rivaroxaban és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív hazárdok összehasolítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhalálozás sorrendben 0,77-nak (95%-os CI: 0,40 – 1,50), 0,91-nak (95%-os CI: 0,54 – 1,54) és 0,51-nak (95%-os CI: 0,24 – 1,07) adódtak.
Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

Egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó vizsgálatban, mely négy ország több mint 40 000 olyan betegének bevonásával zajlott, akik kórtörténetében nem szerepelt daganatos megbetegedés, a rivaroxabant a DVT és PE kezelésére vagy megelőzésére írták fel. A kórházi felvételhez vezető, tünetekkel járó/klinikailag nyilvánvaló VTE/tromboembóliás események aránya 100 betegévre vonatkoztatva az Egyesült Királyságban megfigyelt 0,64 (95%-os CI 0,40–0,97) és a Németországban megfigyelt 2,30 (95%-os CI 2,11–2,51) között változott. A kórházi felvételhez vezető vérzéses események 100 betegévre vonatkoztatott aránya az intrakraniális vérzés esetében 0,31 (95%-os CI 0,23–0,42), a gastrointestinalis vérzés esetében 0,89 (95%-os CI 0,67–1,17), az urogenitalis vérzés esetében 0,44 (95%-os CI 0,26–0,74), valamint az egyéb vérzések esetében 0,41 (95%-os CI 0,31–0,54) volt.

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek
Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxaban és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átestek thrombosison, antiphospholipid szindrómával diagnosztizáltak és magas a thromboemboliás események kockázata (mindhárom antiphospholipid teszt pozitív: lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek). A 120 fős vizsgálatot a tervezettnél korábban leállították a rivaroxaban karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxaban kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearence (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabannal kezelt betegek 12%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény (4 ischaemiás stroke és 3 myocardialis infarctus). A warfarinnal kezelt betegek esetében nem jelentettek ilyen eseményt. Súlyos vérzés jelentkezett 4 rivaroxabannal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord-kezelést elindító kezdőcsomagot kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték, és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A rivaroxaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 - 4 órával a tabletta bevétele után éri el.
A rivaroxaban orális alkalmazását követően a felszívódás majdnem teljes, és a 2,5 mg-os illetve 10 mg-os adagot tartalmazó tabletta esetén az orális biohasznosulás az éhgyomri/étkezés utáni állapottól függetlenül magas (80 - 100%). Az étellel együtt történő bevétel nem befolyásolja a rivaroxaban AUC- vagy C_{max}-értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett.
A csökkent mértékű felszívódás miatt, a 20 mg-os tabletta esetén 66%-os orális biohasznosulást határoztak meg éhgyomri állapot esetén. Ha a rivaroxaban 20 mg tablettát étellel vették be, akkor az átlagos AUC-érték 39%-os emelkedését figyelték meg az éhgyomri állapotban történő bevételhez képest, amely lözel teljes felszívódást és magas orális biohasznosulást jelez. A rivaroxaban 15 és 20 mg tablettát étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).
A rivaroxaban farmakokinetikája, éhgyomorra bevéve, naponta 15 mg-ig megközelítőleg lineáris.

Étkezést követően a rivaroxaban 10, 15 és 20 mg-os tabletta farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott. Nagyobb adagokban a rivaroxaban a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel.
A rivaroxaban farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.
A rivaroxaban felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxaban granulátum a vékonybél proximális részében szabadul fel, az AUC-érték 29%-os és a C_{max}-érték 56%-os csökkenéséről számoltak be a tablettához képest. Az expozíció tovább csökken, ha a rivaroxaban a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxaban gyomortól distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxaban-expozíciót eredményezhet.
A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettáéhoz hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabant almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxaban előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxaban dózisokra is érvényesek.

Eloszlás
A plazmafehérjékhez való kötődése emberben magas, hozzávetőlegesen 92 - 95%, közülük a fő kötő komponens a szérum albumin. Eloszlási térfogata közepes, a V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Biotranszformáció és elimináció
Az alkalmazott rivaroxaban dózis kb. 2/3 része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózis fennmaradó 1/3 része közvetlenül, változatlan hatóanyag formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletbe, főként aktív renális kiválasztás révén.
A rivaroxaban a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxaban a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja.
A változatlan formájú rivaroxaban a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxaban körülbelül 10 l/óra mértékű szisztémás clearance-értékkel az alacsony clearance-értékkel rendelkező anyagok csoportjába tartozik.
1 mg-os adag intravénás beadása után a felezési idő körülbelül 4,5 óra. Oralis beadást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxaban plazmából történő eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Speciális populációk
Nemek közötti különbségek
A férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban.

Időskorú betegek
Idős betegekben a fiatal betegeknél magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, az átlagos AUC-értékek körülbelül 1,5-szer voltak magasabbak, főleg a csökkent (látszólagos) teljes és renális clearance miatt. Nem szükséges az adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák
Szélsőséges testsúlyértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxaban plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.

Etnikai különbségek
A rivaroxaban farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős etnikai különbség a kaukázusi, afroamerikai, spanyol, japán illetve kínai betegek között.

Májkárosodás
Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhosisos betegek (Child-Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxaban farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxaban AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhosisos betegekben (Child-Pugh B stádium) a rivaroxaban átlagos AUC-értékei jelentős mértékben növekedtek (2,3-szeresére) az egészséges önkéntesekhez képest. A nem kötött AUC-érték 2,6-szeres emelkedését figyelték meg. Ezeknél a betegeknél a rivaroxaban renalis kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.
Az Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez lépest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabanra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.
A rivaroxaban ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú, cirrhosisos betegeket is (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás
A rivaroxaban hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékeltek. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) és súlyos (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxaban megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetőleg 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.
A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxaban óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).

<u>Betegektől származó farmakokinetikai adatok</u>
Az akut MVT kezelésére naponta egyszer 20 mg rivaroxabant kapó betegeknél a mértani átlag koncentráció (90%-os predikciós intervallum) 2 - 4 órával és kb. 24 órával (nagyjából képviselve a maximum és minimum koncentrációkat az adagolási időszakban) a dózis bevétele után 215 (22 - 535), illetve 32 (6 - 239) mcg/l volt.

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés
Különböző, széles tartományt felölelő adagok (naponta kétszer 5 - 30 mg) beadását követően vizsgálták a rivaroxaban plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplasztin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/ farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxaban koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 mp volt, a meredekség pedig 3 - 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord-kezelést elindító kezdőcsomagot kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték, és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható .
Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.
Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (1521)

Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban-tabletta vízben és almaszószban legfeljebb 4 órán át stabil.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kezelést elindító kezdőcsomag a kezelés első 4 hetéhez:
Átlátszó PVC/Alumínium buborékcsomagolás tárcában, amely 49 db filmtablettát tartalmaz:

42 db Rivaroxaban Accord 15 mg filmtablettát és 7 db Rivaroxaban Accord 20 mg filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Porrá tört tabletta
A rivaroxaban-tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután ellenőrizték, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik-e el. Utána a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, ez ugyanis csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os porrá tört tabletta alkalmazását közvetlenül enterális táplálásnak kell követnie.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/039

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Málta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSURs)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- Ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden, Rivaroxaban Accord-ot várhatóan felíró/használó orvosnak biztosítson oktatási anyagot a bevezetés előtt. Az oktatási anyag célja felhívni a figyelmet a Rivaroxaban Accord-kezelés alatti lehetséges vérzési kockázatra, és segítséget nyújtani ennek a kockázatnak a kezeléséhez.
Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Felírási tájékoztató gyógyszerrendeléshez
- Betegeknek szóló emlékeztető kártya [A III. melléklet része]

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal a Felírási tájékoztató hazájukban történő terjesztésének megkezdése előtt a tájékoztató anyag tartalmát és formáját és a kommunikációs tervet. A felírási tájékoztatónak tartalmaznia kell az alábbi biztonságosságra vonatkozó, kulcsfontosságú üzeneteket:

- A vérzés magasabb kockázatának kitett betegpopulációra vonatkozó részletes ismertetés
- Dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlás a rizikóval rendelkező populáció részére
- Útmutató a rivaroxanbanról vagy a rivaroxabanra történő kezelés átállásáról
- A 15 mg és a 20 mg tabletta bevételéhez étel szükséges
- Túladagolás esetén szükséges intézkedések
- Koagulációs tesztek használata és magyarázata
- Mindegyik beteget el kell látni az alábbiakat tartalmazó betegnek szóló emlékeztető kártyával és tanáccsal:
    - Melyek a vérzésre utaló jelek vagy tünetek és mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni
    - A kezelés pontos betartásának fontossága
    - A 15 mg és a 20 mg tabletta bevételéhez étel szükséges
    - Lényeges, hogy a betegek mindig vigyék magukkal a betegnek szóló emlékeztető kártyát, amely minden csomagnak a része
    - Szükséges, hogy műtét vagy invazív beavatkozás előtt a beteg tájékoztassa az egészségügyi szakembereket arról, hogy Rivaroxaban Accord-ot szed.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítson továbbá betegeknek szóló emlékeztető kártyát a készítmény minden kiszerelésében, amelynek a szövegét a III. melléklet tartalmazza.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 MG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta
56 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
168 filmtabletta
196 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/001-008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIÁS CSOMAGOLÁSA (10 × 1 TABLETTA, 100 × 1 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (14 TABLETTÁS NAPTÁRAS CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 2,5 MG-OS TABLETTA HDPE TARTÁLYÁNAK KÜLSŐ DOBOZA ÉS CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta
500 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/009-011 (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord2,5 mg (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)
SN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)
NN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 MG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/012-020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIÁS CSOMAGOLÁSA (10 × 1 TABLETTA, 100 × 1 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (14 TABLETTÁS NAPTÁRAS CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10 MG-OS TABLETTA HDPE TARTÁLYÁNAK KÜLSŐ DOBOZA ÉS CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 10 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta
500 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/021-023 (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 10 mg (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)
SN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

NN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 MG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
42 filmtabletta
48 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/024-035

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (10 × 1 TABLETTA, 100 × 1 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (14 TABLETTÁS NAPTÁRAS CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 MG-OS HDPE TARTÁLY KÜLSŐ DOBOZA ÉS CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta
500 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország (csak a tartály címkéjén, a külső doboz címkeszövegére nem alkalmazandó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/036-038 (csak a tartály címkéjén, a külső doboz címkeszövegére nem alkalmazandó)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 15 mg (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

SN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)
NN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 20 MG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
42 filmtabletta
56 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/040-050

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 20 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 20 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (10 × 1 TABLETTA, 100 × 1 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 20 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (14 TABLETTÁS NAPTÁRAS CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 20 MG-OS HDPE TARTÁLY KÜLSŐ DOBOZA ÉS CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg rivaroxaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta
500 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország (csak a tartály címkéjén, a külső doboz címkeszövegére nem alkalmazandó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/051-053 (csak a tartály címkéjén, a külső doboz címkeszövegére nem alkalmazandó)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 20 mg (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a tartály címkéjén, a külső doboz címkeszövegére nem alkalmazandó)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

SN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)
NN (csak a külső dobozon; nem alkalmazandó a tartály címkeszövegére)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA (42 DB 15 MG-OS FILMTABLETTA ÉS 7 DB 20 MG-OS FILMTABLETTA) (BELEÉRTVE A BLUE BOX-OT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az 1., 2., és 3. heti piros filmtabletták 15 mg rivaroxabant tartalmaznak.
A 4. heti sötétpiros filmtabletták 20 mg rivaroxabant tartalmaznak.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Minden csomag 49 db filmtablettát tartalmaz:
42 db filmtabletta 15 mg rivaroxabannal.
7 db filmtabletta 20 mg rivaroxabannal.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

Kezelést Elindító Kezdőcsomag

Ez a kezdőcsomag csak a terápia első 4 hetében használható.

ADAGOLÁS
1 - 21. napon: 1 db 15 mg-os tabletta naponta kétszer (egy 15 mg-os tabletta reggel, és egy este), étellel együtt bevéve.
A 22. naptól kezdődően: 1 db 20 mg-os tabletta naponta egyszer (minden nap azonos időben bevéve), étellel együtt bevéve.

1 - 21. napon: 15 mg, 1 tabletta naponta kétszer (egy 15 mg-os tabletta reggel és egy este), étellel bevéve.

A 22. naptól kezdődően: 20 mg, 1 tabletta naponta egyszer, étellel bevéve.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1488/039

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA - LEVÉL (42 DB 15 MG-OS FILMTABLETTA ÉS 7 DB 20 MG-OS FILMTABLETTA) (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmtabletta
rivaroxaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az 1., 2., és 3. heti piros filmtabletták 15 mg rivaroxabant tartalmaznak.
A 4. heti sötétpiros filmtabletták 20 mg rivaroxabant tartalmaznak.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohídrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Minden csomag 49 db filmtablettát tartalmaz:
42 db filmtabletta 15 mg rivaroxabannal.
7 db filmtabletta 20 mg rivaroxabannal.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

Kezelést elindító kezdőcsomag

Ez a kezdőcsomag csak a terápia első 4 hetében használható.

1 - 21. napon: 15 mg, 1 tabletta naponta kétszer (egy 15 mg-os tabletta reggel, és egy este), étellel együtt bevéve.
A 22. naptól kezdődően: 20 mg, 1 tabletta naponta egyszer (minden nap azonos időben bevéve), étellel együtt bevéve.

ADAGOLÁS és ADAGOLÁSI REND
1 - 21. napon: 1 db 15 mg-os tabletta naponta kétszer (egy 15 mg-os tabletta reggel, és egy este), étellel együtt bevéve.

A 22. naptól kezdődően: 1 db 20 mg-os tabletta naponta egyszer (minden nap azonos időben bevéve), étellel együtt bevéve.

Kezdeti kezelés:	Rivaroxaban Accord 15 mg, naponta kétszer	Első 3 hétben
Fenntartó kezelés:	Rivaroxaban Accord 20 mg, naponta egyszer	A 3. hetet követően

A terápia fenntarthatósága érdekében keresse fel kezelőorvosát.
Étellel kell bevenni.

Rivaroxaban Accord 15 mg
A kezelés kezdetén
15 mg
naponta kétszer
A kezelés megkezdésének időpontja:
1., 2., 3. HÉT
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 NAPOK

nap szimbólum
hold szimbólum

Dózisváltás
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
naponta egyszer
minden nap azonos időpontban bevéve
Dózisváltás dátuma:
4. HÉT
22., 23., 24., 25., 26., 27., 28. NAPOK

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT

HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA A LEVÉLBEN (42 DB 15 MG-OS FILMTABLETTA ÉS 7 DB 20 MG-OS FILMTABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta
rivaroxaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGEKNEK SZÓLÓ EMLÉKEZTETŐ KÁRTYA

Betegeknek szóló emlékeztető kártya
Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Accord 10 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Accord 15 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Accord 20 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)

- **Mindig tartsa magánál ezt a kártyát!**
- **A kezelés előtt mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak vagy fogorvosnak!**

Antikoaguláns kezelés alatt állok Rivaroxaban Accord-dal (rivaroxaban).
Név:
Lakcím:
Születési idő:
Testsúly:
Egyéb gyógyszerek / betegségek:

Vészhelyzet esetén, kérem, értesítse:
Orvos neve:
Orvos telefonszáma:
Orvos pecsétje:

Kérem, értesítse még:
Név:
Telefon:
Kapcsolata a beteggel:

Információ egészségügyi szakemberek számára:
- Ne használja az INR-értékeket, mivel az nem alkalmas a Rivaroxaban Accord antikoaguláns aktivitásának megbízható meghatározására.

Mit kell tudnom a Rivaroxaban Accord-ról?
- A Rivaroxaban Accord hígítja a vért, ami megelőzi a veszélyes vérrögök kialakulását.
- A Rivaroxaban Accord-ot pontosan a kezelőorvosa által felírtak szerint kell bevenni. A vérrögök kialakulásával szembeni optimális védelem érdekében **soha ne hagyjon ki egyetlen adagot sem**.
- Nem szabad abbahagynia a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt megbeszélné kezelőorvosával, mivel a vérrögök kialakulásának kockázata megemelkedhet.
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint a Rivaroxaban Accord alkalmazása előtt kezdeni tervezett bármilyen egyéb gyógyszeréről.
- Minden műtét vagy invazív beavatkozás előtt feltétlenül tájékoztassa az egészségügyi szakembereket arról, hogy Rivaroxaban Accord-ot szed.

Mikor kell tanácsot kérnem egészségügyi szakembertől?
Amikor a Rivaroxaban Accord-hoz hasonló vérhígítót szed, fontos ismernie annak lehetséges mellékhatásait. A leggyakoribb mellékhatás a vérzés. Ha tudja, hogy Önnél fennáll a vérzés kockázata, ne kezdje el a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt megbeszélné a kezelőorvosával. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbiakhoz hasonló vérzésre utaló jeleket vagy tüneteket észlel:

- fájdalom,
- duzzanat vagy kellemetlen érzés,
- fejfájás, szédülés vagy gyengeség,
- szokatlan véraláfutások, orrvérzések, ínyvérzések, sebvérzések, melyek elállításához hosszú idő szükséges,
- a szokásosnál bővebb menstruációs vérzés vagy hüvelyi vérzés,
- vér a vizeletében, amely rózsaszín vagy barna színű lehet, piros vagy fekete széklet,
- vér felköhögése vagy vérhányás, illetve kávézacchoz hasonlító anyag hányása.

Hogyan kell szednem a Rivaroxaban Accord-ot?

- Az optimális védelem biztosítása érdekében a Rivaroxaban Accord:
  - 2,5 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni
  - 10 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni
  - 15 mg tablettát étellel kell bevenni
  - 20 mg tablettát étellel kell bevenni

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtabletta
rivaroxaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma
1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ön azért kapott Rivaroxaban Accord-ot,

- mert Önnél akut koronária szindrómát diagnosztizáltak (olyan tünetegyüttes, amely magában foglalja a szívrohamot és az instabil anginát, amely egy súlyos mellkasi fájdalom), és bizonyos, a szívre vonatkozó vérvizsgálatok eredményei magasabb értéket mutattak.
  A Rivaroxaban Accord felnőtteknél csökkenti az újabb szívroham előfordulását, illetve csökkenti a valamilyen szív- vagy érrendszeri betegség következtében történő halálozás kockázatát.
  A Rivaroxaban Accord-ot nem önmagában fogják adni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy az alábbiak közül melyiket kell még szednie:
  - acetilszalicilsav vagy
  - acetilszalicilsav klopidogréllel vagy tiklopidinnel

  vagy

- mert Önnél magas vérrögképződési kockázatot diagnosztizáltak szívkoszorúér- vagy tüneteket okozó perifériás artériás betegség miatt.
  A Rivaroxaban Accord felnőtteknél csökkenti a vérrögök kialakulásának (aterotrombotikus események) kockázatát.
  A Rivaroxaban Accord-ot nem önmagában fogják adni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy még acetilszalicilsavat is szednie kell.

- Bizonyos esetekben, ha a Rivaroxaban Accord-ot a véráramlás helyreállítása érdekében a láb egy beszűkült vagy elzáródott artériájának megnyitását célzó eljárást követően kapja, a kezelőorvosa klopidogrelt is felírhat Önnek, amelyet az acetilszalicilsav mellett, rövid ideig szintén szednie kell.

A Rivaroxaban Accord a rivaroxaban nevű hatóanyagot tartalmazza, és a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot
- ha allergiás a rivaroxabanra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnél jelentős vérzés áll fenn
- ha Önnek olyan, valamelyik szervét érintő betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Önnek akut koronária szindrómája van, és korábban már fellépett Önnél agyvérzés vagy vérrög volt az agyában (sztrók)
- ha Önnek szívkoszorúér- vagy perifériás artériás betegsége van, és korábban agyvérzéssel járó sztrókon esett át, vagy az agy mély szöveteit vérrel ellátó kis artériák elzáródása (lakunáris sztrók) fordult elő Önnél, vagy a megelőző egy hónapban agyi vérrögképződés (isémiás, nem lakunáris sztrók) lépett fel Önnél.
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre!

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Rivaroxaban Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
A Rivaroxaban Accord filmtablettát nem szabad bizonyos más, a vér alvadását gátló gyógyszerekkel, mint például praszugrellel vagy tikagrelorral együtt szedni, kivéve az acetilszalicilsavat és a klopidogrélt/tiklopidint.

A Rivaroxaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható
- ha Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
  - súlyos vesebetegség, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
  - ha Ön más gyógyszereket használ a vérrögképződés megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord” c. részt).
  - véralvadási zavarok
  - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva
  - olyan gyomor- vagy bélbetegségek amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe

történő visszafolyása) miatt, vagy olyan daganatok, amelyek a gyomorban vagy a bélben vagy a nemiszervekben vagy a húgyutakban helyezkednek el
  - a szemfeneki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia)
  - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés
  - 75 évesnél idősebb
  - testtömege kevesebb mint 60 kg
  - koszorúér-betegsége van súlyos tünetekkel járó szívelégtelenséggel
- ha Önnek műbillentyű van a szívében
- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásánál kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtéten kell átesnie:
- nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Accord-ot a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtét során katétert vezetnek be- vagy injekciót adnak a gerincoszlopába (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás):
  - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Accord tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
  - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord **nem javasolt 18 év alatti személyek esetében.** A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi**
  - néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
  - ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
  - néhány, baktériumok okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
  - néhány, HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
  - egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidogrél vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol, a praszugrel és a tikagrelor (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések" című pontot)
  - gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
  - dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
  - depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.
Ha a kezelőorvos úgy gondolja, hogy Önnél fokozott a gyomor- vagy bélfekély kialakulásának kockázata, akkor fekélymegelőző kezelést is alkalmazhat.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
  - néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál)
  - közönséges orbáncfű *(Hypericum perforatum)*, amely a depresszió kezelésére alkalmas gyógynövény
  - rifampicin, ami egy antibiotikum

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Accord-dal, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás
Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Accord szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Rivaroxaban Accord szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások"). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpároznia, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél.

A Rivaroxaban Accord laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?
A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 2,5 mg-os tabletta. A Rivaroxaban Accord-ot minden nap, lehetőleg azonos időben vegye be (például egy tablettát reggel, egyet este). Ezt a gyógyszert étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Accord bevételének egyéb lehetőségeiről. A tabletta porrá törhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető.
Ha szükséges, kezelőorvosa a porrá tört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

A Rivaroxaban Accord-ot nem önmagában fogják adni.
Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy még acetilszalicilsavat is szednie kell.
Amennyiben akut koronária szindróma után kapja a Rivaroxaban Accord-ot, kezelőorvosa arról tájékoztathatja, hogy még tiklopidint is szednie kell.
Amennyiben a Rivaroxaban Accord-ot a véráramlás helyreállítása érdekében a láb egy beszűkült vagy elzáródott artériájának megnyitását célzó eljárást követően kapja, a kezelőorvosa klopidogrelt is felírhat Önnek, amelyet az acetilszalicilsav mellett, rövid ideig szintén szednie kell.

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy ezekből mennyit kell szednie (általában naponta 75 - 100 mg acetilszalicilsavat vagy naponta 75 - 100 mg acetilszalicilsavat és 75 mg klopidogrélt vagy a tiklopidin szabályos napi adagját).

Mikor kell elkezdeni a Rivaroxaban Accord szedését?
Akut koronária szindróma után a Rivaroxaban Accord-dal végzett kezelést az akut koronária szindróma stabilizálását követően, amilyen hamar csak lehet, de leghamarabb a kórházi felvételt követő 24 óra elteltével, illetve akkor kell megkezdeni, amikor a parenterálisan (infúzión keresztül) alkalmazott véralvadásgátló kezelést egyébként is leállítanák.
Amennyiben Önnél szívkoszorúér- vagy perifériás artériás betegséget diagnosztizáltak, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy mikor kell megkezdenie a Rivaroxaban Accord-kezelést.
Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a kezelést meddig kell folytatni.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Accord-ot vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**,** ha a szükségesnél több Rivaroxaban Accord tablettát vett be! A szükségesnél több Rivaroxaban Accord alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Accord-ot
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására. Ha kimaradt egy adag, akkor a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Accord szedését
A Rivaroxaban Accord-ot rendszeresen szedje és mindaddig, amíg a kezelőorvosa felírja Önnek.

Ne hagyja abba a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné. Ha abbahagyja ennek a gyógyszernek a szedését, akkor emelkedhet egy újabb szívroham fellépésének vagy a sztróknak a kockázáta, továbbá emelkedhet annak a kockázata is, hogy Ön valamilyen szív- vagy érrendszeri betegség következtében hal meg.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló, a vérrög kialakulásának csökkentésére szolgáló többi gyógyszer, a Rivaroxaban Accord is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

- **Vérzésre utaló jelek**
  - agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
    Komoly orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!)
  - elhúzódó vagy jelentős vérzés
  - túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pektorisz

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**
  - terjedő, súlyos bőrkiütés, hólyagok vagy a nyálkahártyák elváltozásai például a szájban vagy a szemekben
    (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis).
  - gyógyszermellékhatás, amely kiütést, lázat, belső szervek gyulladásait, hematológiai rendellenességeket, és szisztémás megbetegedést okozhat (DRESS tünetegyüttes).

  Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Súlyos allergiás reakcióra utaló jelek**
  - - arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

  A súlyos allergiás reakciók gyakorisága nagyon ritka (az anafilaxiás reakciók beleértve az anfilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödema és allergiás ödéma - 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- a vörösvértestek számának csökkenése, melynek következtében bőre sápadt lehet, gyengeség és légszomj léphet fel
- gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a húgy- vagy ivarszervekből (vér a vizeletben és erős menstruációs vérzés), orrvérzés, fogínyvérzés
- bevérzés a szemben (beleértve a szemfehérjéből történő vérzést is)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés
- kiütés, bőrviszketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületi vérzés, amely fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtes elemek, a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat is
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvos által elvégzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szemfehérje besárgulása *(sárgaság)*
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- eozinofil sejtek (egy granulocita típusú fehérvérsejt) felhalmozódása, ami gyulladást okozhat a tüdőben (eozinofil tüdőgyulladás)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos vérzés után kialakuló veseelégtelenség
- Vérzés a vesében, néha vér jelenlétével a vizeletben, ami a vese nem megfelelő működéséhez vezet (antikoagulánsokkal összefüggő nefropátia)
- vérzést követően a kar vagy láb izomzatán belül kialakuló fokozott nyomás, amely fájdalomhoz, duzzanathoz, az érzékelés megváltozásához, zsibbadáshoz vagy bénuláshoz vezet (vérzés utáni kompartment szindróma)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buborékcsomagoláson vagy a tartályon is feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban tabletta 4 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Accord?
-A készítmény hatóanyaga a rivaroxaban. 2,5 mg rivaroxaban filmtablettánként.
-Egyéb összetevők:

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)

Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

Milyen a Rivaroxaban Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmtabletta világossárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „IL4” dombornyomással, másik oldalán sima.

A Rivaroxaban Accord filmtabletták átlátszó PVC/alumínium buborékcsomagolásban, az alábbi kiszerelésekben kerülnek forgalomba:
- 28, 56, 98, 100, 168 vagy 196 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, vagy
- 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A Rivaroxaban Accord filmtabletták 30, 90 vagy 500 tablettát tartalmazó HDPE tartályokban is kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Málta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Accord 10 mg filmtabletta
rivaroxaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivaroxaban Accord hatóanyaga a rivaroxaban és felnőtteknél alkalmazzák
- a vénákban történő vérrögképződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis-műtétet követően. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, mert a műtét után Ön a vérrögképződés szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve.
- a lábszár vérereiben kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök (tüdőembólia) kezelésére, és a lábszárban és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A Rivaroxaban Accord a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot
- ha allergiás a rivaroxabanra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnél jelentős vérzés áll fenn
- ha Önnek olyan, valamelyik szervét érintő betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre!

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Rivaroxaban Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható
- ha Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
  - közepes fokú vagy súlyos vesebetegség, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
  - ha Ön más gyógyszereket használ a vérrögképződés megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord” c. részt)
  - véralvadási zavarok
  - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva
  - olyan gyomor- vagy bélbetegségek amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, vagy olyan daganatok, amelyek a gyomorban vagy a bélben vagy a nemiszervekben vagy a húgyutakban helyezkednek el
  - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia)
  - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők kitágulnak és megtelnek gennyel (bronhiektázia) vagy korábbi tüdővérzés
- ha Önnek műbillentyű van a szívében
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből
- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásánál kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtéten kell átesnie:

- Nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Accord-ot a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtéte során gerincbe adott injekció vagy katéter alkalmazása szükséges (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
  - nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Accord-ot pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt az a kezelőorvos Önnek előírta
  - azonnal jelezze kezelőorvosának, ha zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában, illetve ha bél- vagy húgyhólyag működési problémát észlel az érzéstelenítés befejezése után, mert ebben az esetben azonnali beavatkozás szükséges.

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord **nem javasolt 18 év alatti személyek esetében.** A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
  - néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
  - ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
  - néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
  - néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
  - egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidogrél vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol)
  - gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
  - dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
  - depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

  Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.
  Ha a kezelőorvos úgy gondolja, hogy Önnél fokozott a gyomor- vagy bélfekély kialakulásának kockázata, akkor fekélymegelőző kezelést is alkalmazhat.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
  - néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál)
  - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely a depresszió kezelésére alkalmas gyógynövény
  - rifampicin, ami egy antibiotikum

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Accord hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Accord-dal, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás
Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Accord szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Rivaroxaban Accord szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások"). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpároznia, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél.

A Rivaroxaban Accord laktózt és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

- A vénákban történő vérrögképződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis-műtétet követően
  A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 10 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta.

- A lábszár vénáiban kialakult vérrögök kezelésére és a tüdő ereiben kialakult vérrögök kezelésére, és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére
  A vérrög legalább 6 hónapos kezelése után a készítmény ajánlott adagja vagy naponta egyszer egy 10 mg-os tabletta vagy naponta egyszer egy 20 mg-os tabletta.
  Kezelőorvosa naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Accord-ot rendelt Önnek.

A tablettát lehetőleg vízzel kell lenyelni.
A Rivaroxaban Accord-ot étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Accord bevételének egyéb lehetőségeiről. A tabletta porrá törhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető.
Ha szükséges, kezelőorvosa a porrá tört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mikor kell bevenni a Rivaroxaban Accord-ot?
Naponta egy tablettát kell bevenni, amíg a kezelőorvosa a tabletta szedésének abbahagyására nem utasítja.
A tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.
Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a kezelést meddig kell folytatni.

A vénákban történő vérrögképződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis-műtétet követően:
Az első tablettát a műtétet követő 6 – 10 óra múlva vegye be.
Nagy csípőízületi műtét esetén a tablettát általában 5 hétig kell szedni.
Nagy térdízületi műtét esetén a tablettát általában 2 hétig kell szedni.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Accord-ot vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Accord tablettát vett be! A szükségesnél több Rivaroxaban Accord alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Accord-ot
Ha kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. A következő tablettát vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy tabletta szedését a korábbiak szerint.
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Accord szedését
Ne hagyja abba a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Rivaroxaban Accord súlyos állapot kialakulásának a megelőzésére szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló, a vérrög kialakulásának csökkentésére szolgáló többi gyógyszer, a Rivaroxaban Accord is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

- **Vérzésre utaló jelek**
  - agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
    Komoly orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!)
  - elhúzódó vagy jelentős vérzés
  - túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pektorisz

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**

- terjedő, súlyos bőrkiütés, hólyagok vagy a nyálkahártyák elváltozásai például a szájban vagy a szemekben
  (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis).
- gyógyszermellékhatás, amely kiütést, lázat, belső szervek gyulladásait, vérrel kapcsolatos rendellenességeket, és szisztémás megbetegedést okozhat (DRESS tünetegyüttes).

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Súlyos allergiás reakcióra utaló jelek**
  - arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

  A súlyos allergiás reakciók gyakorisága nagyon ritka (az anafilaxiás reakciók beleértve az anfilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödema és allergiás - ödéma (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- a vörösvértestek számának csökkenése, melynek következtében bőre sápadt lehet, gyengeség és légszomj léphet fel
- gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a húgy- vagy ivarszervekből (vér a vizeletben és erős menstruációs vérzés), orrvérzés, fogínyvérzés
- bevérzés a szemben (beleértve a szemfehérjéből történő vérzést is)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger vagy hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés, ájulás
- kiütés, bőrviszketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületi vérzés, amely fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtes elemek, a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat is
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvos által elvégzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés

- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- eozinofil sejtek (egy granulocita típusú fehérvérsejt) felhalmozódása, ami gyulladást okozhat a tüdőben (eozinofil tüdőgyulladás)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- súlyos vérzés után kialakuló veseelégtelenség
- Vérzés a vesében, néha vér jelenlétével a vizeletben, ami a vese nem megfelelő működéséhez vezet (antikoagulánsokkal összefüggő nefropátia)
- vérzést követően a kar vagy láb izomzatán belül kialakuló fokozott nyomás, amely fájdalomhoz, duzzanathoz, az érzékelés megváltozásához, zsibbadáshoz vagy bénuláshoz vezet (vérzés utáni kompartment szindróma)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buborékcsomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban tabletta 4 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Accord?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxaban. 10 mg rivaroxaban filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Rivaroxaban Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Rivaroxaban Accord 10 mg filmtabletták világos rózsaszín-rózsaszín színű, kerek, mindkét oldalukon domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletták, egyik oldalukon „IL1" dombornyomással, másik oldalukon simák.

A Rivaroxaban Accord filmtabletták átlátszó PVC/alumínium buborékcsomagolásban, az alábbi kiszerelésekben kerülnek forgalomba:
- 5, 10, 14, 28, 30, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, vagy
- 10 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A Rivaroxaban Accord filmtabletták 30, 90 vagy 500 tablettát tartalmazó HDPE tartályokban is kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Málta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta
rivaroxaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivaroxaban Accord hatóanyaga a rivaroxaban és felnőtteknél alkalmazzák:
- a vérrögképződés megelőzésére az agyban (sztrók) és a szervezet más ereiben, abban az esetben, ha Önnek egy bizonyos típusú szívritmuszavara van, amelyet nem billentyű eredetű pitvarfibrillációnak neveznek.
- a lábszár vérereiben kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök (tüdőembólia) kezelésére és a lábszárban és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A Rivaroxaban Accord-ot 18 évesnél fiatalabb, legalább 30 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőnél alkalmazzák:
- vérrögképződés kezelésére és a vénákban vagy a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök kiújulásának megelőzésére, miután legalább 5 napig kezelték a beteget a vérrögképződés kezelésére használt injekciós gyógyszerekkel.

A Rivaroxaban Accord a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot
- ha allergiás a rivaroxabanra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Önnél jelentős vérzés áll fenn
- ha Önnek olyan, valamelyik szervét érintő betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Rivaroxaban Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható
- ha Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
  - súlyos vesebetegség felnőtteknél, valamint közepes vagy súlyos vesebetegség gyermekeknél és serdülőknél, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
  - ha Ön más gyógyszereket is használ a vérrögképződés megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord” c. részt).
  - véralvadási zavarok
  - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva
  - olyan gyomor- vagy bélbetegségek amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, vagy olyan daganatok, amelyek a gyomorban vagy a bélben vagy a nemiszervekben vagy a húgyutakban helyezkednek el
  - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia)
  - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés
- ha Önnek műbillentyű van a szívében
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből
- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásánál kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtéten kell átesnie:

- nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Accord-ot a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtét során katétert vezetnek be- vagy injekciót adnak a gerincoszlopába (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás):
    - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Accord tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
    - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord **nem javasolt 30 kg alatti testtömegű gyermekek esetében**. A Rivaroxaban Accord indikációkban történő alkalmazásával kapcsolatban gyermekek és serdülők esetében nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
    - néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
    - ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
    - néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
    - néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
    - egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidogrél vagy K-vitamin-antagonista, mint például a warfarin és az acenokumarol)
    - gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
    - dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
    - depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

  Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.
  Ha a kezelőorvos úgy gondolja, hogy Önnél fokozott a gyomor- vagy bélfekély kialakulásának kockázata, akkor fekélymegelőző kezelést is alkalmazhat.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi**:
    - néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál)
    - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely a depresszió kezelésére alkalmas gyógynövény
    - rifampicin, ami egy antibiotikum

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Accord hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Accord-dal, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás
Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Accord szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Rivaroxaban Accord szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások"). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpároznia, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél.

A Rivaroxaban Accord laktózt és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rivaroxaban Accord-ot étellel együtt kell bevennie.
A tablettá(ka)t lehetőleg vízzel kell lenyelni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Accord bevételének egyéb lehetőségeiről. A tabletta összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető. A keverék bevétele után azonnal ennie kell.
Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

- **Felnőttek**

- Vérrögök képződésének megelőzésére az agyban (sztrók) és a szervezet más ereiben:
  A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta.
  Amennyiben veseproblémája van, az adag naponta egyszer 15 mg-os Rivaroxaban Accord tablettára csökkenthető.

  Amennyiben Önnek egy, a szívében lévő elzáródott erek kezelésére szolgáló eljárásra van szüksége (perkután koronária intervenció – PCI sztent beültetésével), erre vonatkozóan csak korlátozott menyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a Rivaroxaban Accord adagjának napi egyszeri, 15 mg-os tablettára történő csökkentésével

kapcsolatban (vagy a Rivaroxaban Accord adagjának napi egyszeri, 10 mg-os tablettára történő csökkentésével kapcsolatban, amennyiben a veséi nem működnek megfelelően), egy, a vérlemezkék működését gátló gyógyszer mellett, mint amilyen a klopidogrél.

- A lábszár vénáiban kialakult vérrögök kezelésére és a tüdő ereiben kialakult vérrögök kezelésére, és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére:
  A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy db 15 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta az első 3 héten. A kezelés első 3 hete után alkalmazandó ajánlott adag naponta egyszer egy db 20 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta.
  A vérrög legalább 6 hónapos kezelése után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vagy naponta egyszer egy 10 mg-os tablettával vagy naponta egyszer egy 20 mg-os tablettával folytatja a kezelést.
  Ha veseproblémája van, és Ön naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Accord tablettát szed, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés első 3 hete után lecsökkenti az adagot naponta egyszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Accord tablettára, amennyiben a vérzés kockázata nagyobb, mint egy újabb vérrög kialakulásának kockázata.

- **Gyermekek és serdülők**
  A Rivaroxaban Accord adagja a testtömegtől függ és azt a kezelőorvos fogja kiszámolni.
  - Az ajánlott adag **30 kg és kevesebb, mint 50 kg közötti testtömegű** gyermekek és serdülők számára egy darab **Rivaroxaban Accord 15 mg**-os tabletta napi egyszer.
  - Az ajánlott adag **50 kg vagy annál nagyobb testtömegű** gyermekek és serdülők számára egy darab **Rivaroxaban Accord 20 mg**-os tabletta napi egyszer.

A Rivaroxaban Accord mindegyik dózisát itallal (pl vízzel vagy dzsúzzal) vegye be étkezés közben. A tablettákat minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be. Szükség esetén fontolja meg, hogy emlékeztetőt állít be magának.
Szülőknek és beteggondozóknak: Figyelje, hogy a gyermek a teljes adagot bevegye!

Mivel a Rivaroxaban Accord adagja a testtömegtől függ, ezért fontos betartani a kezelőorvos felkeresésének tervezett időpontjait, mert a testtömeg változása esetén szükség lehet az adag módosítására.
Soha ne módosítsa saját maga a Rivaroxaban Accord adagját! Az adagot a kezelőorvos módosítja szükség esetén.

Ne darabolja fel a tablettát abból a célból, hogy kisebb adagokat alkalmazzon. Amennyiben kisebb adagra van szüksége, kérjük, használja a rivaroxaban granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményt.
Amennyiben a gyermekek és serdülők nem tudják lenyelni egészben a tablettát, a rivaroxaban granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményt kell alkalmazni.

Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el, porrá törheti a Rivaroxaban Accord tablettát, és közvetlenül a bevétel előtt elkeverheti vízzel vagy almaszósszal. A keverék elfogyasztása után egyen valamilyen ételt! Szükség esetén kezelőorvosa gyomorszondán keresztül is beadhatja a porrá tört Rivaroxaban Accord tablettát.

Ha kiköpi vagy kihányja az adagot
- kevesebb mint 30 perccel a Rivaroxaban Accord bevétele után, vegyen be új adagot.
- több mint 30 perccel a Rivaroxaban Accord bevétele után, ne vegyen be új adagot. Ilyen esetben a szokásos időben vegye be a Rivaroxaban Accord következő adagját.

Ha ismételten kiköpi az adagot vagy hányás lép fel Önnél a Rivaroxaban Accord bevétele után, értesítse kezelőorvosát.

Mikor kell bevenni a Rivaroxaban Accord-ot?
Minden nap be kell vennie a tablettá(ka)t, amíg a kezelőorvos a tabletta szedésének abbahagyására nem utasítja.
A tablettá(ka)t lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.
A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Agyi erekben kialakuló vérrög (sztrók)- és egyéb erekben kialakuló vérrög képződésének megakadályozása:
Amennyiben normál szívritmusa visszaállításához egy úgynevezett kardióverzió nevű beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Accord filmtablettát a kezelőorvosa által meghatározott időben vegye be.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Accord-ot vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Accord tablettát vett be. A szükségesnél több Rivaroxaban Accord alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Accord-ot
- Felnőttek, gyermekek és serdülők:
  Ha naponta egyszer egy 20 mg-os vagy 15 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be napi egy tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. A következő tablettát vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy tabletta szedését a korábbiak szerint.
- Felnőttek:
  Ha naponta kétszer egy 15 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be naponta két 15 mg-os tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejt bevenni egy adagot, akkor bevehet egyszerre két 15 mg-os tablettát, így biztosítja az azon a napon szükséges két tablettát (30 mg). A következő napon folytassa a naponta kétszer egy 15 mg-os tabletta szedését a korábbiak szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Accord szedését
Ne hagyja abba a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Rivaroxaban Accord súlyos állapotok kezelésére és ezek kialakulásának megelőzésére szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló, a vérrög kialakulásának csökkentésére szolgáló többi gyógyszer, a Rivaroxaban Accord is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

- **Vérzésre utaló jelek**
  - agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
    Komoly orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!)
  - elhúzódó vagy jelentős vérzés
  - túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pektórisz

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**
  - terjedő, súlyos bőrkiütés, hólyagok vagy a nyálkahártyák elváltozásai például a szájban vagy a szemekben
    (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis).
  - gyógyszermellékhatás, amely kiütést, lázat, belső szervek gyulladásait, hematológiai rendellenességeket, és szisztémás megbetegedést okozhat (DRESS tünetegyüttes).

  Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Súlyos allergiás reakcióra utaló jelek**
  - - arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

  A súlyos allergiás reakciók gyakorisága nagyon ritka (az anafilaxiás reakciók beleértve az anfilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödema és allergiás - ödéma (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- a vörösvértestek számának csökkenése, melynek következtében bőre sápadt lehet, gyengeség és légszomj léphet fel
- gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a húgy- vagy ivarszervekből (vér a vizeletben és erős menstruációs vérzés), orrvérzés, fogínyvérzés
- bevérzés a szemben (beleértve a szemfehérjéből történő vérzést)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés
- kiütés, bőrviszketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtes elemek, a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- eozinofil sejtek (egy granulocita típusú fehérvérsejt) felhalmozódása, ami gyulladást okozhat a tüdőben (eozinofil tüdőgyulladás)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- súlyos vérzés után kialakuló veseelégtelenség
- Vérzés a vesében, néha vér jelenlétével a vizeletben, ami a vese nem megfelelő működéséhez vezet (antikoagulánsokkal összefüggő nefropátia)
- vérzést követően a kar vagy láb izomzatán belül kialakuló fokozott nyomás, amely fájdalomhoz, duzzanathoz, az érzékelés megváltozásához, zsibbadáshoz vagy bénuláshoz vezet (vérzés utáni kompartment szindróma)

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél
Általánosságban a Rivaroxaban Accord-dalkezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló jellegű mellékhatásokat figyeltek meg, mint felnőtteknél, és súlyosságuk elsősorban enyhétől közepesig terjedt.

Gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban megfigyelt mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)
- fejfájás
- láz
- orrvérzés
- hányás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- szaporább szívverés
- esetleg a bilirubin nevű epefesték emelkedését mutató laboreredmények
- a véralvadást segítő vérlemezkék alacsony száma (trombocitopénia)

- erős menstruációs vérzés

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- esetleg a bilirubin nevű epefesték egyik altípusának (direkt bilirubin) emelkedését mutató laborvizsgálati eredmények.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buborékcsomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban tabletta 4 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel . Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Accord?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxaban. 15 vagy 20 mg rivaroxaban tablettánként.
- Egyéb összetevők:

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Rivaroxaban Accord készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Rivaroxaban Accord 15 mg: piros színű, kerek, mindkét oldalukon domború, körülbelül 5,00 mm átmérőjű filmtabletták, egyik oldalukon „IL" dombornyomással, másik oldalukon „2" jelzéssel.
A Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletták átlátszó PVC/alumínium buborékcsomagolásban, az alábbi kiszerelésekben kerülnek forgalomba:
- 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban vagy
- 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletták 30, 90 vagy 500 tablettát tartalmazó HDPE tartályokban is kaphatók.

Rivaroxaban Accord 20 mg: sötétpiros, kerek, mindkét oldalukon domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletták, egyik oldalukon „IL3" dombornyomással, másik oldalukon simák.
A Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletták átlátszó PVC/alumínium buborékcsomagolásban, az alábbi kiszerelésekben kerülnek forgalomba:
- 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, vagy
- 10 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletták 30, 90 vagy 500 tablettát tartalmazó HDPE tartályokban is kaphatók

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

Gyártó

A gyártó a doboz oldalán és a buborékcsomagoláson vagy a tartályon feltüntetett gyártási szám alapján azonosítható:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Málta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Accord 15 mg filmtabletta
Rivaroxaban Accord 20 mg filmtabletta

Kezelést Elindító Kezdőcsomag
Gyermekeknél nem alkalmazható.
rivaroxaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivaroxaban Accord hatóanyaga a rivaroxaban és felnőtteknél alkalmazzák:
- a lábszár vérereiben kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök (tüdőembólia) kezelésére és a lábszárban és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A Rivaroxaban Accord a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Accord szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot
- ha allergiás a rivaroxabanra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Önnél jelentős vérzés áll fenn
- ha Önnek olyan, valamelyik szervét érintő betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Rivaroxaban Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható
- ha Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
  - súlyos vesebetegség, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
  - ha Ön más gyógyszereket is használ a vérrögképződés megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord” c. részt).
  - véralvadási zavarok
  - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva
  - olyan gyomor- vagy bélbetegségek amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, vagy olyan daganatok, amelyek a gyomorban vagy a bélben vagy a nemiszervekben vagy a húgyutakban helyezkednek el
  - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia)
  - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés
- ha Önnek műbillentyű van a szívében
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből
- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásánál kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtéten kell átesnie:

- nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Accord-ot a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtét során katétert vezetnek be- vagy injekciót adnak a gerincoszlopába (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás):
    - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Accord tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
    - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők
A Rivaroxaban Accord kezelést elindító kezdőcsomag nem javasolt 18 évesnél fiatalabb személyek esetében, mivel kifejezetten felnőtt betegek kezelésének elindítására tervezték, és nem alkalmas gyermekeknél és serdülőknél történő kezelésre.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Accord
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett , valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
    - néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
    - ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
    - néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
    - néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
    - egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidogrél vagy K-vitamin-antagonista, mint például a warfarin és az acenokumarol)
    - gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
    - dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
    - depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

  Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.
  Ha a kezelőorvos úgy gondolja, hogy Önnél fokozott a gyomor- vagy bélfekély kialakulásának kockázata, akkor fekélymegelőző kezelést is alkalmazhat.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi**:
    - néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál)
    - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely a depresszió kezelésére alkalmas gyógynövény
    - rifampicin, ami egy antibiotikum

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Accord szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Accord hatását! Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Accord-dal, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás
Ne szedje a Rivaroxaban Accord-ot, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Accord szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Rivaroxaban Accord szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpároznia, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél.

A Rivaroxaban Accord laktózt és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rivaroxaban Accord-ot étellel együtt kell bevennie.
A tablettá(ka)t lehetőleg vízzel kell lenyelni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Accord bevételének egyéb lehetőségeiről. A tabletta összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető. A keverék bevétele után azonnal ennie kell.
Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Accord tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?
A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy db 15 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta az első 3 héten. A kezelés első 3 hete után alkalmazandó ajánlott adag naponta egyszer egy db 20 mg-os Rivaroxaban Accord tabletta.
Ez a Rivaroxaban Accord 15 mg és 20 mg kezelést elindító kezdőcsomag csak a kezelés első 4 hetében használható.
Ezen csomag befejezését követően napi egyszer 20 mg Rivaroxaban Accord-dal kell a kezelést folytatni, a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően.
Ha veseproblémája van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés első 3 hete után lecsökkenti az adagot naponta egyszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Accord tablettára, amennyiben a vérzés kockázata nagyobb, mint egy újabb vérrög kialakulásának kockázata.

Mikor kell bevenni a Rivaroxaban Accord-ot?
Minden nap be kell vennie a tablettá(ka)t, amíg a kezelőorvos a tabletta szedésének abbahagyására nem utasítja.
A tablettá(ka)t lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.
A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Accord-ot vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Accord tablettát vett be! A szükségesnél több Rivaroxaban Accord alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Accord-ot
- Ha naponta kétszer egy 15 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be naponta két 15 mg-os tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejt bevenni egy adagot, akkor bevehet egyszerre két 15 mg-os tablettát, így biztosítja az azon a napon szükséges két tablettát (30 mg). A következő napon folytassa a naponta kétszer egy 15 mg-os tabletta szedését a korábbiak szerint.

- Ha naponta egyszer egy 20 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be napi egy tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. A következő tablettát vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy tabletta szedését a korábbiak szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Accord szedését
Ne hagyja abba a Rivaroxaban Accord szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Rivaroxaban Accord súlyos állapotok kezelésére és ezek kialakulásának megelőzésére szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló, a vérrög kialakulásának csökkentésére szolgáló többi gyógyszer, a Rivaroxaban Accord is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:
- **Vérzésre utaló jelek**
  - agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
    Komoly orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!)
  - elhúzódó vagy jelentős vérzés
  - túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pektórisz

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**
  - terjedő, súlyos bőrkiütés, hólyagok vagy a nyálkahártyák elváltozásai például a szájban vagy a szemekben
    (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis).
  - gyógyszermellékhatás, amely kiütést, lázat, belső szervek gyulladásait, vérrel kapcsolatos rendellenességeket, és szisztémás megbetegedést okozhat (DRESS tünetegyüttes).

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Lehetséges mellékhatások, amelyek súlyos allergiás reakciók jelei lehetnek**
  - - arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

A súlyos allergiás reakciók gyakorisága nagyon ritka (az anafilaxiás reakciók beleértve az anfilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödema és allergiás - ödéma (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- a vörösvértestek számának csökkenése, melynek következtében bőre sápadt lehet, gyengeség és légszomj léphet fel
- gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a húgy- vagy ivarszervekből (vér a vizeletben és erős menstruációs vérzés), orrvérzés, fogínyvérzés
- bevérzés a szemben (beleértve a szemfehérjéből történő vérzést)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés
- kiütés, bőrviszketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtes elemek a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma

- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):
- eozinofil sejtek (egy granulocita típusú fehérvérsejt) felhalmozódása, ami gyulladást okozhat a tüdőben (eozinofil tüdőgyulladás)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- súlyos vérzés után kialakuló veseelégtelenség
- Vérzés a vesében, néha vér jelenlétével a vizeletben, ami a vese nem megfelelő működéséhez vezet (antikoagulánsokkal összefüggő nefropátia)
- vérzést követően a kar vagy láb izomzatán belül kialakuló fokozott nyomás, amely fájdalomhoz, duzzanathoz, az érzékelés megváltozásához, zsibbadáshoz vagy bénuláshoz vezet (vérzés utáni kompartment szindróma)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta
A porrá tört rivaroxaban tabletta 4 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Accord?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxaban. 15 mg vagy 20 mg rivaroxaban tablettánként.
- Egyéb összetevők:

Tablettamag:
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat:
Makrogol 4000 (E1521)
Hipromellóz 2910 (névleges viszkozitás: 5,1 mPa·s) (E464)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Rivaroxaban Accord készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás
Rivaroxaban Accord 15 mg: piros színű, kerek, mindkét oldalukon domború, körülbelül 5,00 mm átmérőjű filmtabletták, egyik oldalukon ”IL” dombornyomással, másik oldalukon „2” jelzéssel.
Rivaroxaban Accord 20 mg: sötétpiros színű, kerek, mindkét oldalukon domború, körülbelül 6,00 mm átmérőjű filmtabletták, egyik oldalukon ”IL3” dombornyomással, másik oldaluk sima.
Az első 4 hét kezelését elindító kezdőcsomag: minden egyes 49 db filmtablettát tartalmazó, a kezelés első 4 hetére szolgáló csomag tartalma:
42 db 15 mg rivaroxabant tartalmazó filmtabletta és 7 db 20 mg rivaroxabant tartalmazó filmtabletta levélcsomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Málta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.