

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájbán diszpergálódó film

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden szájbán diszpergálódó film 10 mg rivaroxabánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Minden szájbán diszpergálódó film 0,125 mg makrogolglycerol-hidroxisztearátot tartalmaz, lásd a 4.4. pontot.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó film

Világosvörös, téglalap alakú, szájbán diszpergálódó vékony film. Minden film mérete körülbelül 20 × 28 mm, **vastagsága 0,080 mm.**

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 betegekkal kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

4.2. Adagolás és alkalmazás

Adagolás

VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

A javasolt dózis naponta egyszer 10 mg rivaroxabán 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 Koanaa-t, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást a korábbiaknak megfelelően.

Az MVT kezelése, a 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 kórelőbetegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételt MVT vagy PE jelentkezett, naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Koanaa alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Rivaroxaban Koanaa 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

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési fázisban (1–21. nap) egy adagot kihagy, a betegnek azonnal be kell vennie a Rivaroxaban Koanaa-t, hogy biztosítsa a napi 30 mg Rivaroxaban Koanaa bevitelét. Ebben az esetben két 15 mg-os szájjban oldódó film vehető be egyszerre. A betegnek a következő napon folytatnia kell a szokásos, naponta kétszer 15 mg adag bevitelét az ajánlásnak megfelelően.

Ha a napi egyszeri adaggal végzett kezelési szakban kimarad egy adag, a beteg azonnal vegye be a Rivaroxaban Koanaa-t, 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) Rivaroxaban Koanaa-ra

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

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

Átállás Rivaroxaban Koanaa-ról K-vitamin-antagonistára (KVA)

Rivaroxaban Koanaa-ról 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 Koanaa hozzájárulhat az INR emelkedéséhez. A Rivaroxaban Koanaa-ról KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR $\geq 2,0$ 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 Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Koanaa bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Koanaa bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Koanaa szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevitelét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról Rivaroxaban Koanaa-ra

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdni, 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 Rivaroxaban Koanaa-ról parenterális antikoagulánsra

A parenterális antikoaguláns első adagját a Rivaroxaban Koanaa következő adagja bevitelének időpontjában kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

A súlyos fokú veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 15–29 ml/perc) szenvedő betegeknél kapcsolatban rendelkezésre álló, korlátozott számú klinikai adat azt jelzi, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Koanaa-t 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 veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vagy közepes veseelégtelenségben (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 veseelégtelenségben (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) veseelégtelenségben szenvedő betegek: 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 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.

Májelégtelenség

A Rivaroxaban Koanaa 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).

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

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 Koanaa 10 mg tabletta biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Rivaroxaban Koanaa 10 mg alkalmazása ezért 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájbán diszpergálódó filmek szájon át történő alkalmazásra szolgálnak, étellel vagy étel nélkül, vízzel vagy víz nélkül is bevehetők (lásd 5.2. pont). A filmet a beteg szájában kell feloldódni hagyni, mielőtt a nyállal lenyeli.

- A tasak kinyitásához a rövidebb oldalával felfelé kell tartani, amelyet egy nyíl jelöl.
- A tasakot ezután úgy kell kinyitni, hogy mindkét részt óvatosan széthúzzuk a nyállal jelölt helyen. Mindkét részt a hüvelykujj és a mutatóujj között kell tartani, mindkét részt egy-egy kézzel használva.
- A tasak mindkét részét ellentétes irányba kell elszakítani, amíg teljesen szét nem válnak. A szájbán diszpergálódó film így láthatóvá válik, és a tasak egyik felén található.
- A szájbán diszpergálódó filmet száraz ujjakkal kell eltávolítani a tasakból, és közvetlenül a nyelvre kell helyezni. A beteg szájának üresnek kell lennie. A szájbán oldódó filmet a tasak kinyitása után azonnal be kell venni.

Fontos: A szájbán diszpergálódó filmet nedves kézzel nem szabad megérinteni.

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 malformációk, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendelleneségek.

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, apixabán stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha az antikoaguláns terápia váltása 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 Koanaa-t szedő betegeknél gondosan monitorozni kell a vérzés jeleit. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Koanaa 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 rivaroxabán-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 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 Rivaroxaban Koanaa-t 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. túlادagolás és sürgős műtét esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Koanaa 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-glikoproteint (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 nemsteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA) és a trombocitaaggregáció-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 hipertenzió
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladós bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy a kórelőzményben 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 antithrombotikus 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 rivaroxabán-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.

Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxabán alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek

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

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxabán 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 antagonistá kezeléshöz képest.

Csípőtáji törés műtét

A rivaroxabán 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 Koanaa nem ajánlott a nem frakcionált heparin alternatívjaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a Rivaroxaban Koanaa biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció

Gerincközei 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 funkciózavarai). Neurológiai károsodás észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előny és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében.

A rivaroxabán és a gerincközei (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxabán farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxabán antikoaguláns hatása alacsonyra tehető (lásd 5.2 pont).

Az epidurális katéter eltávolítása előtt legalább 18 órának kell eltelnie a rivaroxabán utolsó alkalmazása után. A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxabán következő adagjának alkalmazása előtt.

Traumatizáló punkció esetén a rivaroxabán 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 Koanaa 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 Koanaa 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).

Idősek

Az életkor előrehaladtával növekedhet a vérzés kockázata (lásd 5.2 pont).

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően a rivaroxabán használatával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát/ a toxicus epidermalis necrolysist és a DRESS-szindrómát is (lásd 4.8 pont). A betegeknek 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 rivaroxabán-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 makrogolglycerol-hidroxi-sztearát gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként azaz gyakorlatilag „nátriummentes

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- és P-gp-inhibitorok:

A rivaroxabán ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxabán 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 Koanaa alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikumok, például ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknek. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabánnak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxabán plazmakoncentrációját. A klaritromicin (napi kétszer 500 mg dózisban) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp-inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxabán 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 betegeknek. (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 rivaroxabán 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 betegeknek. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknek az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxabán átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max} -értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxabán 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 rivaroxabán átlagos AUC-érték 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max} -érték 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazzal 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 rivaroxabánnal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok

Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxabán (10 mg egyszeri dózis) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető a Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási tesztek (PI, aPTI). Az enoxaparin nem befolyásolta a rivaroxabán 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 / thrombocytáaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxén együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.

A rivaroxabánt 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.

A klopidoogrel (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabánnal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytáaggregációval, a P-szelektin- vagy a GPIIb/IIIa-receptorszintekkel.

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID-okat (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytáaggregáció-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 rivaroxabán 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 warfarinról (INR: 2,0–3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (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 rivaroxabán farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktoraktivitás, 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 faktoraktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxabán hatását mutatta.

Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxabán C_{trough} -értékénél használható (a rivaroxabán előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxabán a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban. A warfarin és a rivaroxabán között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4-induktorok:

A rivaroxabán és az erős CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxabán együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4-induktorokkal (pl.

fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán 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 rivaroxabán midazolámmal (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 farmakodinámiai kölcsönhatás. A rivaroxabán 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 rivaroxabán a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja (lásd 5.1 pont).

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Rivaroxaban Koanaa biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reprodukciós toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxabán átjut a placentán a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxabán-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás

A Rivaroxaban Koanaa biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták.

Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység

Nem végeztek specifikus, a humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat rivaroxabánnal. Egy patkányokkal 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 Koanaa 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 rivaroxabán 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 gyermek- és serdülő korú beteg kapott rivaroxabánt.

1. táblázat: A vizsgált betegek száma, a napi összdózis és a kezelés maximális időtartama a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekkal 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
MVT, 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 az MVT miatt napi egyszer 20 mg rivaroxabánnal 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-t követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopido-grellel 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
	3256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabánt kapott betegek

**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxabán-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
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 szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38#	100 betegévenként 0,74*** #

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

** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidenciája, 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 felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél Rivaroxaban Koanaa-val kapcsolatosan jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

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 hozatal követő alkalmazás* során, valamint 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	Thrombocytosis (beleértve a			

laboratóriumi paraméterekkel)	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, ájulás			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotensio, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eozinofil pneumonia	
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 transzamináz-szint	Májkárosodás, emelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az GPT 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,	Urticaria		Stevens–Johnson-szindróma /toxicus epidermalis	

ecchymosis, bőrvérzés és subcutan vérzés			necrosis DRESS szindróma	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Végtagfáj-dalomA	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)				Veseelégtelen-ség/ akut veseelégtelen- ség, amely hypoperfusio előidézése is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
LázA, 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 lipázszt ^A , emelkedett amilázszt ^A			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás ^A		Vascularis pseudo- aneurysma ^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 Koanaa 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 rivaroxabán-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 hypertóniában 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 szövödmények 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 Rivaroxaban Koanaa-val 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 szövödmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakaszt). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxabán esetében nem számíthat az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére.

Rendelkezésre áll egy specifikus, hatás-visszafordító szer (andexanet alfa), amely a rivaroxabán farmakodinámiás hatását antagonizálja (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).

A rivaroxabán túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövödmény lép fel egy, rivaroxabánt kapó betegnél, akkor a rivaroxabán következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxabán 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, a Xa-faktorinhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxabán 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 rivaroxabánt 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 befolyásolja a rivaroxabán antikoaguláns hatását. A rivaroxabánt kapó egyéneknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticumdezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat. A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaskád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxabán 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 rivaroxabán - szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) - dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensok 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 beavatkozásokon 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 s között változott (a műtét előtti kiindulási értékek 12 és 15 s között vannak).

Egy egészséges felnőttekben ($n=22$) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának reverzibilitását az egyszeri adagok (50 IU/ttkg) két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátumra (PPC), egy 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, IX és X faktorok) és egy 4-faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, VII, IX és X faktorok). gyakorolt hatásának tanulmányozásával vizsgálták. A 3-faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározott 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 thromboplastinidő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxabán-kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxabán-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 betegeknek

A rivaroxabán klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa a rivaroxabán hatékonyságát a VTE, azaz proximális 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 rivaroxabán legalább 6 órával a műtét után történő alkalmazását hasonlították össze napi egyszeri 40 mg enoxaparin 12 órával a műtét előtt elkezdett alkalmazásával.

A rivaroxabán 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 rivaroxabánnal kezelt betegeknél, mint az enoxaparinnal kezeltéknél.

A fő biztonságossági végpont (nagyfokú vérzés) esetében a 10 mg rivaroxabán-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 beültetésén átesett beteg			2509 teljes csípőízületi protézis beültetésén átesett beteg			2531 teljes térdízületi protézis beültetésén átesett beteg		
A kezelés adagja és időtartama a műtét után	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	p	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	p	Rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabánt valós élethelyzetben hasonlítsák össze egyéb gyógyszeres thrombosis profilaxissal (standard kezelés). Tüneteket okozó VTE a rivaroxabán 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 rivaroxabán-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.

Az MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxabán klinikai programját úgy tervezték meg, hogy igazolja a rivaroxabánnak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint a visszatérés megelőzésében mutatott hatásosságát. Több mint 12 800 beteget értékelt négy randomizált, kontrolllos, 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 rivaroxabánt adtak. Ezt 20 mg rivaroxabán 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 rivaroxabánt adtak. Ezt 20 mg rivaroxabán 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 ($\geq 2,0$). 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 befejezték egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabánt 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 összességében 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 rivaroxabánt és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív házár: 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 házárdról ([95%-os CI: 0,47 – 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxabán javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezeléseknél 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 tercilekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszatérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxabán relatív házárja 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	Rivaroxabán ^{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, recidiváló 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 rivaroxabán 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 házárdhoz); relatív ház: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 6. táblázat) a rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest $p = 0,0026$ (non-inferioritási próba); relatív házárd: 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 házárdról 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 rivaroxabán relatív házárdja 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 rivaroxabán-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 rivaroxabán-kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA-kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív házárd 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 pulmonális emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán 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 házárdhoz); relatív házárd: 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	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán 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 házárdhoz); relatív házárd: 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 házárdról 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 rivaroxabán szuperiornak bizonyult a placebohoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt betegeknek a placebót kapóknál észleltekhöz képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt betegeknek 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	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán

* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazard: 0,185 (0,087- 0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 9. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxabán 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 rivaroxabánnal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéhez.

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 és kezelési időtartam	Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer N = 1107	Rivaroxabán 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) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 – 0,47)

+ Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 – 0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)

++ Rivaroxabán 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 rivaroxabán standard antikoagulációs terápiához viszonyított, hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxabán 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 rivaroxabán és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív kockázatok összehasonlítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhálozás 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.

A forgalombahozatali engedély kiadása utáni, beavatkozással nem járó vizsgálatban négy országban több mint 40 000, daganatos betegségek szempontjából negatív anamnézisű betegnél rivaroxabánt rendeltek az MVT és a PE kezelésére vagy megelőzésére. A kórházi kezeléshez vezető, tünetekkel járó, vagy klinikailag nyilvánvaló VTE, illetve thromboemboliás események 100 betegévre vetített előfordulási aránya 0,64-től (95%-os CI 0,40 - 0,97; egyesült királyságbeli adatok) 2,30-ig (95%-os CI 2,11 - 2,51; németországbeli adatok) terjedő tartományban mozgott. Kórházi kezelést igénylő vérzések a következő esemény/100 betegév arányban fordultak elő: 0,31 (95%-os CI 0,23 – 0,42) intracranialis vérzések; 0,89 (95%-os CI 0,67 – 1,17) gasztrointesztinális vérzések; 0,44 (95%-os CI 0,26 – 0,74) urogenitális vérzések és 0,41 (95%-os CI 0,31 – 0,54) egyéb vérzések.

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxabán és a warfarin hatását vetette össze olyan betegek esetében, akik már átesetek 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 rivaroxabán karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxabán-kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabánnal 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 rivaroxabánnal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rivaroxaban Koanaa 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 rivaroxabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el.

A rivaroxabán 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 rivaroxabán AUC- vagy C_{max} -értékeket 2,5 mg, illetve 10 mg dózis mellett. A rivaroxabán 2,5 mg-os, illetve 10 mg-os tabletta étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A rivaroxabán farmakokinetikája napi 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Nagyobb adagokban a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxabán 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 rivaroxabán a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxabán gyomortól distalisán történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A bioekvivalencia igazolása az orodisperzibilis filmkészítmény esetében a tablettához képest 10 mg-os adagban éhgyomri állapotban, valamint 20 mg-os adagban étkezés után történt.

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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxabán a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxabán 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. Szájon át történő alkalmazást követően az eliminációt a

felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxabán plazmából történő eliminációja 5 - 9 órás terminális felezési idővel történik fiatalokban, míg idősek esetében a terminális felezési idő 11 - 13 óra.

Különleges betegcsoportok

Nemek közötti különbségek

A férfi és női betegek között nem volt klinikailag jelentős különbség sem a farmakokinetikai tulajdonságokban, sem a farmakodinámiás hatásokban.

Idősek

Idős betegekben a fiatal betegekénél 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 testtömeg-kategóriák

Szélsőséges testtömegértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxabán plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.

Etnikai különbségek

A rivaroxabán 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 rivaroxabán farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxabán AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhotikus betegekben (Child–Pugh B stádium) a rivaroxabán 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 betegekénél a rivaroxabán renális kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.

A Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabánra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.

A rivaroxabán 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 rivaroxabán hatása fokozódott a vesefunkció károsodásával, amit a kreatinin-clearance mérésével értékelték. Enyhe (kreatinin-clearance 50 - 80 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance 30 - 49 ml/perc) és súlyos fokú (kreatinin-clearance 15 - 29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a rivaroxabán megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetve 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a 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 betegekénél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.

A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegekénél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxabán óvatosan alkalmazható olyan betegekénél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).

Betegekből származó farmakokinetikai adatok

Azoknál a betegekénél, akik a VTE megelőzésére kapnak napi egyszer 10 mg rivaroxabánt, 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) µg/l-nek adódott.

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés

Különböző, széles tartományt felölelő adagok (5–30 mg naponta kétszer) beadását követően vizsgálták a rivaroxabán plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplastin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxabán 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 µg/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 faktorszintet 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 rivaroxabán fokozott farmakodinámiai aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányoknál klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőtények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxabán hatásmechanizmusával összefüggő reprodukív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődeményeket). 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. Patkányokkal végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
hypromellóz
povidon K30
makrogolglycerol-hidroxisztearát
nátrium-lauril-szulfát
szukralóz
maltodextrin
vörös vas-oxid
borsmenta aroma
triethyl-citrát
glicerin

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4. Különleges tárolási előírások

Eredeti csomagolásban tárolandó, és ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden szájban diszpergálódó film 4 rétegű laminált csomagolásba (azaz papír/PET/Al/PE tasakba) van csomagolva.

Csomagolás

10 darab szájban diszpergálódó film

30 darab szájban diszpergálódó film

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 15 mg szájban diszpergálódó film

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden szájban diszpergálódó film 15 mg rivaroxabánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Minden szájban diszpergálódó film 0,188 mg makrogolglycerol-hidroxi-sztearátot tartalmaz, lásd a 4.4. pontot.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájban diszpergálódó film

Világosvörös, téglalap alakú, szájban oldódó vékony film. Minden film mérete körülbelül 20 × 28 mm, vastagsága 0,080 mm.

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 dózis naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális dózis is.

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

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

Az MVT kezelése, a 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 szövődényes kóros betegségek állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételt MVT vagy PE jelentkezett naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Koanaa alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Rivaroxaban Koanaa 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

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

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

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

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

A gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani.

- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén napi egyszeri 15 mg rivaroxaban alkalmazása javasolt. Ez a maximális napi adag.
- 50 kg vagy nagyobb testtömeg esetén napi egyszeri 20 mg rivaroxaban alkalmazása javasolt. Ez a maximális napi adag.

A Rivaroxaban Koanaa filmet 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek számára nem szabad felírni.

A gyermek testsúlyát figyelemmel kell kísérni, és a dózist rendszeresen felül kell vizsgálni. Ezzel biztosítható a terápiás dózis fenntartása. A dózis módosítását kizárólag a testsúly változása alapján szabad elvégezni.

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) Rivaroxaban Koanaa-ra

- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést megkezdeni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) $\leq 3,0$.
- 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 Koanaa-kezelést el kell kezdeni, ha az INR $\leq 2,5$.

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

Átállás Rivaroxaban Koanaa-ról K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Koanaa-ról 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 Koanaa hozzájárulhat az INR emelkedéséhez. A Rivaroxaban Koanaa-ról KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR $\geq 2,0$ 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 Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Koanaa bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Koanaa bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Koanaa szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevitelét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

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

Átállás parenterális antikoagulánsról Rivaroxaban Koanaa-ra

Az aktuálisan parenterális antikoagulánsot kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdni, 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 Rivaroxaban Koanaa-ról parenterális antikoagulánsra

Abba kell hagyni a Rivaroxaban Koanaa alkalmazását és a parenterális antikoaguláns első adagját a Rivaroxaban Koanaa következő adagja bevitelének időpontjában kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Felnőttek:

A súlyos fokú 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 Koanaa-t 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 $50 - \leq 80$ ml/perc/1,73 m²): 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 m²): a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt, mert nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A Rivaroxaban Koanaa ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child–Pugh B és C stádiumban szenvedő cirrhotikus betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekektől.

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

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 Koanaa kezelést elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is.

A Rivaroxaban Koanaa terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánsal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdni 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 Koanaa filmtablettát a felírtaknak megfelelően szedte. A döntést a terápia megkezdéséről és időtartamáról a kardioverzió áteső betegekre vonatkozó antikoaguláns terápia irányelveinek figyelembevételével kell meghozni.

Stentbeültetéssel járó percutan coronaria intervenció (PCI) áteső, nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek

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

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Koanaa 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

A Rivaroxaban Koanaa 15 mg szájon diszpergálódó filmet szájon át történő alkalmazásra szolgálnak, étellel vagy étel nélkül, vízzel vagy víz nélkül is bevehetők (lásd 5.2. pont). A filmet a beteg szájában kell feloldódni hagyni, mielőtt a nyállal lenyeli.

- A tasak kinyitásához a rövidebb oldalával felfelé kell tartani, amelyet egy nyíl jelöl.
- A tasakot ezután úgy kell kinyitni, hogy mindkét részt óvatosan széthúzzuk a nyállal jelölt helyen. Mindkét részt a hüvelykujj és a mutatóujj között kell tartani, mindkét részt egy-egy kézzel használva.
- A tasak mindkét részét ellentétes irányba kell elszakítani, amíg teljesen szét nem válnak. A szájban diszpergálódó filmet így láthatóvá válik, és a tasak egyik felén található.
- A szájban diszpergálódó filmet száraz ujjakkal kell eltávolítani a tasakból, és közvetlenül a nyelvre kell helyezni. A beteg szájának üresnek kell lennie. A szájban oldódó filmet a tasak kinyitása után azonnal be kell venni.

Fontos: A szájban diszpergálódó filmet nedves kézzel nem szabad megérinteni.

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 antikoagulánsval 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, apixabán, stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha az antikoaguláns terápia váltása 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 cirrhotikus 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 Koanaa-t szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Koanaa 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 anaémiát a hosszú távú rivaroxabán-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 rivaroxabán-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxabán-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxabán-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túlادagolás 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 rivaroxabán-kezelés megkezdése és folytatása alatt.

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő felnőtt betegeknél a rivaroxabán plazmaszintje jelentősen emelkedhet (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Koanaa-t 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 Koanaa elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxabán plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont).

A Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m²), ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV-proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteint (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.

Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxabán alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek

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

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxabán 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 antagonisták kezeléséhez képest.

Stentbeültetéssel járó percutan coronaria intervenció (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 intervenció (PCI) áteső nem-valvularis eredetű pitvarfibrillációban 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 Koanaa 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 Koanaa biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció

Gerincközei 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 gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előny 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 gerincközei (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 Koanaa-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 Koanaa 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 Koanaa 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).

Idősek

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

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban használatával 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 Koanaa laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások 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 rivaroxabán ketokonazzal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxabán átlagos C_{max} értékének 1,7-szeres / 1,6-szeres növekedéséhez vezetett, ami a gyógyszer farmakodinámiai hatásainak jelentős növekedésével társult, ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknek. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a rivaroxabánnak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxabán plazmakoncentrációját. A klaritromicin (500 mg naponta kétszer) például, ami erős CYP3A4 inhibitornak és közepes P-gp inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxabán 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 betegeknek. (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 rivaroxabán 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 betegeknek. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknek az eritromicin (naponta háromszor 500 mg) az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 1,8-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxabán átlagos AUC-értékében, és 1,6-szeres emelkedést a C_{max} -értékében. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az eritromicin az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest 2,0-szeres emelkedést idézett elő a rivaroxabán 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 rivaroxabán átlagos AUC-értékének 1,4-szeres emelkedéséhez és az átlagos C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedéséhez vezetett. A flukonazzal való interakció a legtöbb betegnél valószínűleg klinikailag nem jelentős, de potenciálisan jelentős lehet a magas kockázatú betegeknek. (Vesebetegség esetén lásd a 4.4 pontot.)

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

Antikoagulánsok

Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxabán (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 rivaroxabán 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 / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxén együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.

A rivaroxabánt 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.

A klopidoogrel (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabánnal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytáaggregációval, a P-szelektin- vagy a GPIIb/IIIa-receptorszintekkel.

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID szereket (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytáaggregáció-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 rivaroxabán 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 warfarinról (INR: 2,0 - 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (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 rivaroxabán farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktoraktivitás, 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 faktoraktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxabán hatását mutatta.

Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxabán C_{trough}-értékénél használható (a rivaroxabán előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxabán a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban. A warfarin és a rivaroxabán között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4-induktorok

A rivaroxabán és az erős CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxabán együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktorával 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 rivaroxabán midazolámmal (CYP3A4-szubsztrát), digoxinnal (P-gp-szubsztrát), atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp-szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor. A rivaroxabán nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.

Laboratóriumi paraméterek

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

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Rivaroxaban Koanaa biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reprodukciós toxicitás, a készítmény típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxaban átjut a placentán, a Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták.

Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Koanaa 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 patkányokkal 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 Koanaa 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 rivaroxabánt.

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
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	6790	1–21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg	21 hónap

		Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	
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 az MVT miatt napi egyszer 20 mg rivaroxabánnal 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-t követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopido-grellel 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
	3256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 ónap

* Legalább egy adag rivaroxabánt kapott betegek

** A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxabán-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 betegeknél 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 szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7 100 betegévenként 8,38#	100 betegévenként 0,15** 100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabánnal 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 Rivaroxaban Koanaa-val kapcsolatosan felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$)

nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

ritka: ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

nagyon ritka ($< 1/10\,000$)

nem ismert: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatal követő alkalmazás* során jelentett, és a két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegeknél végzett vizsgálat során 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	Cerebrális és intracranialis vérzés, ájulás			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				
Hypotennsio, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eozinofil pneumonia	
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 transzamináz-szint	Májkárosodás, emelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT- szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az GPT 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
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki, Antikoagulánsokkal

karbamidszintjének emelkedését is)				összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
LázA, 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 sebvérvést is), contusio, sebváladozás ^A		Vascularis pseudo-aneurysma ^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 Koanaa 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 hypertóniában 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 Rivaroxaban Koanaa-val kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése, valamint a VTE 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 rivaroxabán és az összehasonlító készítmény esetében a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban. Összességében a rivaroxabánnal 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. Gyermekek- 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 gyógyszer mellékhatások 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 szövödmény 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán farmakodinámiás hatását antagonizálja felnőtteknél; gyermekeknél viszont az alkalmazása nem megalapozott (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).

A rivaroxabán túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövödmény lép fel egy rivaroxabánt kapó betegnél, akkor a rivaroxabán következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxabán 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, a Xa-faktorinhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxabán 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 rivaroxabánt 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 rivaroxabán antikoaguláns hatását. A rivaroxabánt kapó felnőtteknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval és nincsenek tapasztalatok az aminosavakkal és az aprotininnel kapcsolatban. Nincsenek tapasztalatok ezeknek a szereknek a rivaroxabánt kapó gyermekeknél történő alkalmazásáról. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum dezmodesszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, ami orális biohasznosulást mutat. A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaskád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxabán 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 rivaroxabán - 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 rivaroxabánt 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 rivaroxabán esetén 17 és 32 s között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 15 és 30 s között változott. A minimális szintnél (8 - 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 14 és 24 s között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén (18–30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 s között változott.

A nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, a stroke és systemás embolisatio megelőzésére rivaroxabánt 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 s között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 10 és 50 s között változott. A minimális szintnél (16 - 36 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 12 és 26 s között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 12 és 26 s között változott.

Egy egészséges felnőttekkel ($n = 22$) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának reverzibilitását vizsgálták két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátum (PPC). [egy 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, VII, IX és X faktorok)] egyszeri adagjainak (50 NE/ttkg) hatására. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározott 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 thromboplastinidő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dóziszfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxabán-kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxabán-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 rivaroxabánnal végzett klinikai kezelés során. Klinikailag javallott esetben azonban a rivaroxabán koncentrációja megmérhető kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel, mikrogramm/liter értékben kifejezve (az 5.2 pontban található 13. táblázat mutatja be a rivaroxabán gyermekeknél megfigyelt plazmakoncentrációit). A meghatározás alsó határértékét kell figyelembe venni, amikor anti-Xa teszttel végzik el a rivaroxabán 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 rivaroxabán klinikai programját arra tervezték, hogy a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél kimutassa a rivaroxabánnak 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 rivaroxabánt (naponta egyszer 15 mg, ha a kreatinin-clearance 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 rivaroxabán 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 rivaroxabánnal kezelt betegnél (1,71% évente) és 241 warfarinnal kezelt betegnél (2,16% évente) alakult ki (relatív hazard 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 rivaroxabánnal kezelt betegnél (2,12% évente) és 306 warfarinnal kezelt betegnél (2,42% évente) fordultak elő (relatív hazard 0,88; 95%-os CI, 0,74–1,03; non-inferioritási $P < 0,001$; superioritási $P = 0,117$). 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán relatív hazardja 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	Rivaroxabán 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 hazard (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	Rivaroxabán 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 hazard (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
A haemoglobinszint csökkenése*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03; 1,44) 0,019
2 vagy több egység vörösvértest-koncentrátum vagy teljes vértranszfúziója*	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 CHADS2 pontszám 1,9 és HAS-BLED pontszám 2,0- nak adódott a XANTUS során, szemben a ROCKET-AF átlagosan 3,5-es és 2,8-es CHADS2, 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.

A forgalombahozatali engedély kiadása utáni, beavatkozással nem járó, négy országban több mint 162 000 beteg bevonásával járó vizsgálatban rivaroxabánt rendeltek a stroke és a szisztémás embólia megelőzésére nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. Az ischaemiás stroke esemény előfordulási aránya 0,70 (95%-os CI 0,44 – 1,13) volt 100 betegévre vetítve. Kórházi kezelést igénylő vérzések a következő esemény/100 betegév arányban fordultak elő: 0,43 (95%-os CI 0,31 - 0,59) intracranialis vérzések; 1,04 (95%-os CI 0,65 – 1,66) gasztrointesztinális vérzések; 0,41 (95%-os CI 0,31 – 0,53) urogenitális vérzések és 0,40 (95%-os CI 0,25 – 0,65) egyéb vérzések.

Kardioverzió előtt álló betegek

A rivaroxabán 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 (1–5napig előkezelt) vagy a hagyományos kardioverzió (legalább három hétig előkezelt) stratégiákat alkalmazták. Az elsődleges hatékonysági végpont (minden stroke, tranzienis ischémias attack, nem-CNS-szisztémás embólia, myocardialis infarctus (MI) és kardiovaszkuláris halál) 5 beteg (0,5%) esetében jelentkezett a rivaroxabán csoportban (n = 978) és 5 beteg (1,0%) esetében a KVA csoportban (n = 492, RR 0,50, 95%-os CI 15–1,73, módosított ITT populáció). Az elsődleges biztonságossági kimenetel (jelentős vérzés) 6 (0,6%) és 4 (0,8%) beteg esetében történt a rivaroxabán (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 rivaroxabán és a KVA kezelt betegcsoportokban a kardioverzió tekintetében.

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

Két rivaroxabán 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 kezeléssel 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 rivaroxabánt kapott naponta egyszer (naponta egyszer 10 mg-ot azok a betegek, akiknek a kreatinin-clearance-e 30–49 ml/perc volt) és mellé P2Y₁₂ inhibitor. A 2. csoport 2,5 mg rivaroxabánt kapott naponta kétszer, és mellé kettős TAG-ot (kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezelés, például klopidozgrell 75 mg [vagy alternatívaként P2Y₁₂ inhibitor], alacsony dózisú acetilszalicilsavval [ASA] 1,6 vagy 12 hónapig, majd naponta egyszer 15 mg rivaroxabánt (vagy 10 mg azok a betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-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 rivaroxabán-kezelési rend esetében a klinikailag jelentős vérzéses események jelentős csökkenése látszott a KVA-kezeléshez képest a stent beültetéses percután coronaria intervenció (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek. A PIONEER AF-PCI elsődleges célja a biztonságosság értékelése volt. A hatásosságra vonatkozó adatok (beleértve a thromboemboliás eseményeket is) ebben a populációban korlátozottak.

Az MVT, PE kezelése és a recidiváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxabán klinikai programját arra tervezték, hogy igazolja a rivaroxabánnak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint az ismételt fellépés megelőzésében mutatott hatásosságát. Több mint 12 800 beteget értékelték négy randomizált, kontrolllos, 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 recidiváló 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 rivaroxabánt adtak. Ezután 20 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánt adtak. Ezután 20 mg rivaroxabánt 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 befejezték egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánt és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív házár: 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 házárdról ([95%-os CI: 0,47–0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxabán javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelése 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 visszatérő MVT incidenciája (interakció $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxabán relatív házárda 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	Rivaroxabán^a) 3, 6 vagy 12 hónap	Enoxaparin/KVA^b) 3, 6 vagy 12 hónap

	N = 1731	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 rivaroxabán 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 házárdhoz); relatív házárd: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 7. táblázat) a rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest $p = 0,0026$ (non-inferioritási próba); relatív házárd: 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 házárdról 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 rivaroxabán relatív házárdja 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 rivaroxabán-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 rivaroxabán-kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA-kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív házárd 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 pulmonális emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán^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 rivaroxabán 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 hazardhoz); relatív hazard: 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	Rivaroxabán^{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, recidiváló 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 rivaroxabán 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 hazardhoz); relatív hazard: 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 hazardról 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 rivaroxabán szuperiornak bizonyult a placebohoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhöz képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20

mg rivaroxabánnal kezelt betegeknel 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	Rivaroxabán ^{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, recidiváló 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 rivaroxabán

* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív házard: 0,185 (0,087 - 0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 10. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxabán 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 rivaroxabánnal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéhez.

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 és kezelési időtartam	Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer N = 1107	Rivaroxabán 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, recidiváló 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	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

központi idegrendszeri embólia			
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) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14–0,47)

+ rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)

++ rivaroxabán 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 rivaroxabán standard antikoagulációs terápiához viszonyított hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxabán 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 rivaroxabán és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív kockázatok összehasonlítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhálozás 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.

A forgalombahozatali engedély kiadása utáni, beavatkozással nem járó vizsgálatban négy országban több mint 40 000, daganatos betegségek szempontjából negatív anamnézisű betegnél rivaroxabánt rendeltek MVT és PE kezelésére vagy megelőzésére. A kórházi kezeléshez vezető, tünetekkel járó, vagy klinikailag nyilvánvaló VTE, illetve thromboemboliás események 100 betegévre vetített előfordulási aránya 0,64-től (95%-os CI 0,40 - 0,97; egyesült királyságbeli adatok) 2,30-ig (95%-os CI 2,11 - 2,51; németországbeli adatok) terjedő tartományban mozgott. Kórházi kezelést igénylő vérzések a következő esemény/100 betegév arányban fordultak elő: 0,31 (95%-os CI 0,23 – 0,42) intracranialis vérzések; 0,89 (95%-os CI 0,67 – 1,17) gasztrointesztinális vérzések; 0,44 (95%-os CI 0,26 – 0,74) urogenitalis vérzések és 0,41 (95%-os CI 0,31 – 0,54) egyéb vérzések.

Gyermekek és serdülők

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermek- és serdülő korú betegeknél

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

Az EINSTEIN Junior III. fázisú vizsgálat egy randomizált, aktív kontrollós, 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 rivaroxabán csoportban, 37/165 beteg a kontroll csoportban), cerebrális vénás és sinus-thrombosis (CVST; 74/335 beteg a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán-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 dóziszú UFH-t, LMWH-t vagy fondaparinuxot kaptak legalább 5 napig, és 2:1 arányú véletlen besorolás alapján vagy rivaroxabánt 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 rivaroxabán-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 rivaroxabánnal 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 rivaroxabán-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 rivaroxabán-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 rivaroxabán csoportban és 45 (27,8%) gyermeket a kontroll csoportban.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a fő kezelési időszak végén

Esemény	Rivaroxabán 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, recidiváló 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, recidiváló 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

	Rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 vizsgálat által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a rivaroxabán 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 rivaroxabán karon kezelt betegeknél megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxabán-kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabánnal 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 rivaroxabánnal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rivaroxaban Koanaa 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 rivaroxabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját ($C_{\max}$) 2 - 4 órával a tabletta bevétele után éri el.

A rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 15 és 20 mg tablettát étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).

A rivaroxabán farmakokinetikája, éhgyomorral bevéve, naponta 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Étkezést követően a rivaroxabán 10, 15 és 20 mg-os tabletta farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott. Nagyobb adagokban a rivaroxabán a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel.

A rivaroxabán farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.

A rivaroxabán felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxabán 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 rivaroxabán a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxabán gyomortól distalisán történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A bioekvivalencia igazolása az orodisperzibilis filmkészítmény esetében a tablettához képest 10 mg-os adagban éhgyomri állapotban, valamint 20 mg-os adagban étkezés után történt.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek a rivaroxabán 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 rivaroxabán gyermekeknél is gyorsan felszívódik tabletta, illetve granulátum belsőleges szuszpenzióhoz formájában történő orális alkalmazást követően. Nem figyelték 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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

Az in vitro adatok nem utalnak arra, hogy a rivaroxabán plazmafehérje-kötődésében lényegi eltérések lennének a gyermekek különböző korcsoportjaiban és a felnőttekéhez képest. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxabán intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A V_{ss} populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – <

18 év) a rivaroxabán szájon át történő alkalmazása esetén a testtömegtől függ és allometrikus függvénnnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kg-os testtömegű embernél 113 liter.

Biotranszformáció és elimináció

Felnőtteknél az alkalmazott rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxabán a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxabán 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. Szájon át történő alkalmazást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxabán 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 rivaroxabán intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A CL (systemic clearance) populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – < 18 év) a rivaroxabán szájon át történő alkalmazása után a testtömegtől függ és allometrikus függvénnnyel 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.

Különleges betegcsoportok

Nemek közötti különbségek

A férfi és női felnőtt 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 rivaroxabán-expozícióját illetően.

Idősek

Idős betegekben a fiatal betegekhez képest 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 testtömeg-kategóriák

Szélsőséges testtömegértékek (< 50 kg vagy > 120 kg) felnőtteknél csak kis mértékben befolyásolták a rivaroxabán plazmakoncentrációit (kevesebb mint 25%-ban). Nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekeknél testtömeg alapján adagolják a rivaroxabánt. Egy feltáró elemzés nem mutatta ki azt, hogy az optimálistól elmaradó testtömeg vagy az elhízás jelentős hatással volna a rivaroxabán expozíciójára gyermekeknél.

Etnikai különbségek

Felnőtteknél a rivaroxabán 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 rivaroxabán expozícióját illetően japán, kínai vagy egyéb ázsiai gyermekeknél, a figyelembe vehető általános gyermekgyógyászati populációval összehasonlítva.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhotikus felnőtt betegek (Child–Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxabán farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxabán AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhotikus betegekben (Child–Pugh B stádium) a rivaroxabán 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 rivaroxabán renális kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.

A Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabánra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.

A rivaroxabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a Child–Pugh B és C stádiumú, cirrhotikus betegeket is (lásd 4.3 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekek esetében.

Vesekárosodás

Felnőtteknél a rivaroxabán hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékelték. 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 rivaroxabán megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetve 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a 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 rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxabán 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 m²) 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében.

Betegektől származó farmakokinetikai adatok

Az akut MVT kezelésére naponta egyszer 20 mg rivaroxabánt 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) µg/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 rivaroxabánt kaptak, amely a napi egyszeri 20 mg dózist kapó felnőtt MVT-s betegeknél megállapítható expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett náluk.

13. táblázat: A rivaroxabán dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációit (µg/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 rivaroxabán plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplastin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxabán koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy Emax 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 µg/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 - a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben történő stroke és systemás embolisatio megelőzésének javallatában - nem igazolták gyermekeknél és 18 éves felső korhatár mellett serdülőknél.

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 rivaroxabán fokozott farmakodinámiai aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányoknál klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőtények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxabán hatásmechanizmusával összefüggő reproduktív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődeményeket). 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. Patkányokkal végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

A rivaroxabánt vizsgálták fiatal patkányoknál a születés utáni 4. napon megkezdett, 3 hónapig terjedő kezelés során, amelyben periinsularis bevérvzés nem dózisfüggő növekedését mutatták ki. Nem tapasztaltak célszervre specifikus toxicitásra utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
hypromellóz
povidon K30
makrogolglycerol-hidroxi-sztearát
nátrium-lauril-szulfát
szukralóz
maltodextrin
vörös vas-oxid
borsmenta aroma
trietyl-citrát
glicerin

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4. Különleges tárolási előírások

Eredeti csomagolásban tárolandó, és ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden szájban diszpergálódó film 4 rétegű laminált csomagolásba (azaz papír/PET/Al/PE tasakba) van csomagolva.

Csomagolás

10 darab szájban diszpergálódó film
30 darab szájban diszpergálódó film

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 20 mg szájbán diszpergálódó film

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden szájbán diszpergálódó film 20 mg rivaroxabánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

Minden szájbán diszpergálódó film 0,250 mg makrogolglycerol-hidroxi-sztearátot tartalmaz, lásd a 4.4. pontot.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó film

Világosvörös, téglalap alakú, szájbán oldódó vékony film. Minden film mérete körülbelül 20 × 28 mm, **vastagsága 0,080 mm.**

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 betegekkal kapcsolatban lásd 4.4 pont.)

Gyermekek és serdülők

Vénás thromboembolia (VTE) kezelése, valamint VTE megelőzése 50 kg feletti 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 dózis naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális dózis is.

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

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

Az MVT kezelése, a 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 kórelőzményes állnak fenn, vagy akiknél a hosszan tartó megelőző kezelés alatt ismételt MVT vagy PE jelentkezett naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Koanaa alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Rivaroxaban Koanaa 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

Ha a naponta kétszer 15 mg-os kezelési fázisban (1-21. nap) kimarad egy adag, a betegnek azonnal be kell vennie a Rivaroxaban Koanaa-t, hogy biztosítsa a napi 30 mg Rivaroxaban Koanaa bevitelét. Ebben az esetben két 15 mg-os szájjban diszpergálódó film vehető be egyszerre. A betegnek a következő napon a szokásos, naponta kétszer 15 mg adaggal kell folytatnia a szedését az ajánlásoknak megfelelően.

Ha a napi egyszeri kezelési fázisban kimarad egy adag, a betegnek azonnal be kell vennie a Rivaroxaban Koanaa-t, és a következő napon a napi egyszeri adaggal kell folytatnia a szedését az ajánlásoknak megfelelően. Az adagot ugyanazon a napon belül nem szabad megduplázni a kihagyott adag pótlására.

A gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani.

- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén napi egyszeri 15 mg rivaroxaban alkalmazása javasolt. Ez a maximális napi adag.
- 50 kg vagy nagyobb testtömeg esetén napi egyszeri 20 mg rivaroxaban alkalmazása javasolt. Ez a maximális napi adag.

A Rivaroxaban Koanaa filmet 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek számára nem szabad felírni.

A gyermek testtömegét monitorozni és a dózist ellenőrizni kell rendszeresen! Ezzel biztosítható a terápiás adag fenntartása. A dózis-beállítást csak a testtömeg-változás 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) Rivaroxaban Koanaa-ra

- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést megkezdni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) $\leq 3,0$.
- Az MVT, PE kezelése, valamint az újbóli előfordulás megelőzése felnőtteknél, és a VTE kezelése és az ismétlődés megelőzése megelőzése gyermekeknél:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést megkezdni, ha az INR $\leq 2,5$.

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

Átállás Rivaroxaban Koanaa-ról K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Koanaa-ról 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 Koanaa hozzájárulhat az INR emelkedéséhez. A Rivaroxaban Koanaa-ról KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR $\geq 2,0$ 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 Rivaroxaban Koanaa-t és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Koanaa bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Koanaa bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Koanaa szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevitelét követő 24 óra után biztonsággal végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

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

Átállás parenterális antikoagulánssról Rivaroxaban Koanaa-ra

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Koanaa-kezelést 0 - 2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdni, 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 megkezdni.

Átállás Rivaroxaban Koanaa-ról parenterális antikoagulánssra

Abba kell hagyni a Rivaroxaban Koanaa alkalmazását és a parenterális antikoaguláns első adagját a Rivaroxaban Koanaa következő adagja bevitelének időpontjában kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Felnőttek

A súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15–29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Koanaa-t 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 (glomeruláris filtrációs ráta $50 - \leq 80$ ml/perc/1,73 m²): 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 m²): a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt, mert nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A Rivaroxaban Koanaa ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child–Pugh B és C stádiumban szenvedő cirrhotikus betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekektől.

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

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 Koanaa kezelést elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is.

A Rivaroxaban Koanaa terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánssal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdni a megfelelő antikoaguláns állapota 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 Koanaa filmtablettát a felírtaknak megfelelően szedte. A döntést a terápia megkezdéséről és időtartamáról a kardioverzió áteső betegekre vonatkozó antikoaguláns terápia irányelveinek figyelembevételével kell meghozni.

Stentbeültetéssel járó percutan coronaria intervenció (PCI) áteső, nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a maximum 12 hónapig alkalmazott, 15 mg Rivaroxaban Koanaa napi egyszeri, csökkentett dózisának (vagy napi egyszeri 10 mg Rivaroxaban Koanaa a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél [kreatinin clearance 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 intervenció (PCI) esnek át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Koanaa 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

A Rivaroxaban Koanaa 20 mg szájon diszpergálódó film szájon át történő alkalmazásra szolgál, étellel vagy étel nélkül, vízzel vagy víz nélkül is bevehetők (lásd 5.2. pont). A filmet a beteg szájában kell feloldódni hagyni, mielőtt a nyállal lenyeli.

- A tasak kinyitásához a rövidebb oldalával felfelé kell tartani, amelyet egy nyíl jelöl.
- A tasakot ezután úgy kell kinyitni, hogy mindkét részt óvatosan széthúzzuk a nyállal jelölt helyen. Mindkét részt a hüvelykujj és a mutatóujj között kell tartani, mindkét részt egy-egy kézzel használva.
- A tasak mindkét részét ellentétes irányba kell elszakítani, amíg teljesen szét nem válnak. A szájon diszpergálódó film így láthatóvá válik, és a tasak egyik felén található.
- A szájon diszpergálódó film száraz ujjakkal kell eltávolítani a tasakból, és közvetlenül a nyelvre kell helyezni. A beteg szájának üresnek kell lennie. A szájon oldódó filmet a tasak kinyitása után azonnal be kell venni.

Fontos: A szájon diszpergálódó film nedves kézzel nem szabad megérinteni.

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 malformációk, 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, apixabán, stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha az antikoaguláns terápia váltása 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 cirrhotikus 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 Koanaa-t szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Koanaa 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 anaémiát a hosszú távú rivaroxabán-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 anaémia 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 rivaroxabán-kezelés alatt nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, kivételes helyzetekben a rivaroxabán-szintek kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel történő mérése hasznos lehet, amikor a rivaroxabán-expozíció ismerete segíthet a klinikai döntésekben, pl. túlادagolás 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 rivaroxabán-kezelés megkezdése és folytatása alatt.

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő felnőtt betegeknél a rivaroxabán plazmaszintje jelentősen emelkedhet (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Rivaroxaban Koanaa-t 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 Koanaa elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxabán plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont)..

A Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m²), ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Koanaa alkalmazása nem javasolt, ha a beteg egyidejűleg szisztémás azol típusú antimikotikum (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol és pozakonazol) vagy HIV-proteáz inhibitor (pl. ritonavir) kezelésben részesül. Ezek a hatóanyagok erősen gátolják a CYP3A4-et és a P-glikoproteint (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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.: gyulladós 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 rivaroxabán-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.

Nagy vérzési kockázattal járó, rosszindulatú neoplazmás betegeknél a rivaroxabán alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek

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

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxabán 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 antagonistá kezeléshez képest.

Stentbeültetéssel járó percutan coronaria intervenció (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 intervenció (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban 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 Koanaa 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 Koanaa biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció

Gerincközei érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére vérálvadásgátló 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 hemosztatizist 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 funkciózavarai). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előny 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 rivaroxabán alkalmazásával kapcsolatban.

A rivaroxabán és a gerincközei (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérsékelése érdekében figyelembe kell venni a rivaroxabán farmakokinetikai profilját. Epidurális katéter behelyezésére- vagy kivételére, illetve lumbálpunkció elvégzésére az az időszak a legmegfelelőbb, amikor a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán következő adagjának alkalmazása előtt.

Traumatizáló punkció esetén a rivaroxabán alkalmazását 24 órával el kell halasztani.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok arról, hogy mikor kell behelyezni vagy eltávolítani a neuraxiális katétert gyermekeknél a Rivaroxaban Koanaa-kezelés ideje alatt. Ilyen esetekben a rivaroxabán alkalmazását abba kell hagyni és egy rövid hatású parenterális vérálvadásgátló alkalmazását meg kell fontolni.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után

Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 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).

Idősek

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

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően a rivaroxabán használatával 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 rivaroxabán-kezelést súlyos bőrreakció (pl. terjedő, intenzív és/vagy hólyagképződéssel járó) vagy bármilyen más, mucosális laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni!

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A makrogolglycerol-hidroxi-sztearát gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként azaz gyakorlatilag „nátriummentes”

4.5. Gyógyszerkölsönhatások 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 rivaroxabán ketokonazollal (400 mg naponta egyszer) vagy ritonavirrel (600 mg naponta kétszer) történő egyidejű alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének 2,6-szeres / 2,5-szeres növekedéséhez, és a rivaroxabán 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 Koanaa alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itraconazol, 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 rivaroxabánnak csak az egyik eliminációs útvonalát (akár a CYP3A4-et vagy a P-gp-t) gátolják erősen, feltételezhetően kisebb mértékben fokozzák a rivaroxabán plazmakoncentrációját. A klaritromicin (500 mg naponta kétszer) például, ami erős CYP3A4-inhibitornak és közepes P-gp-inhibitornak tekinthető, az átlagos rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabánnal történő együttes adása kerülendő.

Antikoagulánsok

Enoxaparin (40 mg egyszeri dózis) és rivaroxabán (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 rivaroxabán 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 / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxén együttes alkalmazását követően. Azonban lehetnek olyan egyének, akiknél kifejezettebb a farmakodinámiás válasz.

A rivaroxabánt 500 mg acetilszalicilsavval együtt adva nem volt megfigyelhető klinikailag szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatás.

A klopidoogrel (300 mg telítő dózis, majd 75 mg fenntartó dózis) nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatást a rivaroxabánnal (15 mg), de a betegek egy csoportjában a vérzési idő jelentős megnyúlását figyelték meg, ami nem volt összefüggésbe hozható a thrombocytáaggregációval, a P-szelektin- vagy a GPIIb/IIIa-receptorszintekkel.

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg NSAID szereket (beleértve az acetilszalicilsavat) és thrombocytáaggregáció-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 rivaroxabán 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 warfarinról (INR: 2,0–3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (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 rivaroxabán farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor erre az anti-Xa faktoraktivitás, 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-faktoraktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxabán hatását mutatta.

Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxabán C_{trough}-értékénél használható (a rivaroxabán előző bevétele után 24 órával), mivel ez az a próba, amelyet a rivaroxabán a legkevésbé befolyásol ebben az időpontban. A warfarin és a rivaroxabán között nem figyeltek meg farmakokinetikai interakciót.

CYP3A4-induktorok

A rivaroxabán és az erős CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazása a rivaroxabán átlagos AUC-értékének körülbelül 50%-os csökkenéséhez vezetett, a farmakodinámiás hatások párhuzamos csökkenése mellett. A rivaroxabán együttes alkalmazása egyéb erős CYP3A4-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán 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 rivaroxabán midazolámmal (CYP3A4-szubsztrát), digoxinnal (P-gp-szubsztrát), atorvasztatinnal (CYP3A4 és P-gp-szubsztrát) vagy omeprazollal (protonpumpagátló) történő együttes alkalmazásakor. A rivaroxabán nem inhibitora és nem induktora egyetlen fő CYP izoformának sem, mint például a CYP3A4.

Laboratóriumi paraméterek

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

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Rivaroxaban Koanaa biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reprodukív toxicitás, a készítmény

típusából következő vérzésveszély miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy a rivaroxabán átjut a placentán, a Rivaroxaban Koanaa alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Fogamzóképes korban lévő nőknek a rivaroxabán-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbe esés elkerülése érdekében.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A Rivaroxaban Koanaa 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 rivaroxabán 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 rivaroxabánt.

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
MVT, 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 az MVT miatt napi egyszer 20 mg rivaroxabánnal 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 klopidoogrellel 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
	3256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap

*Legalább egy adag rivaroxabánt kapott betegek

**A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

Rivaroxabán-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 betegekkal 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 szenvedő betegeknél	100 betegévenként 6,7	100 betegévenként 0,15**
	100 betegévenként 8,38 [#]	100 betegévenként 0,74*** #

* A rivaroxabánnal 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 Rivaroxaban Koanaa-val kapcsolatosan felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél jelentett mellékhatások gyakorisága az alábbi, 3. táblázatban került összefoglalásra, szervrendszeri kategóriák (MedDRA alapján) és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok meghatározása:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$)

nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

nem ismert: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú klinikai vizsgálatokból, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás* során jelentett, és két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegeknél végzett vizsgálat során 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	Cerebrális és intracranialis vérzés, ájulás			
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a kötőhártyavérzést is)				
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
	Tachycardia			
Érbetegségek és tünetek				

Hypotesio, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe			Eozinofil pneumonia	
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 transzamináz- szint	Májkárosodás, eEmelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az GPT egyidejű emelkedésé- vel vagy anélkül), cholestasis, hepatitis (beleértve a hepatocellu- laris 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				
Végtagfájda- lom ^A	Haemarthrosis	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés				Veseelégtelen-

(beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és				ség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés
karbamid-szintjének emelkedését)				miatt alakul ki, Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia

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 Koanaa 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 hypertóniában 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 Rivaroxaban Koanaa-val kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése, valamint a VTE megelőzése

A gyógyszerbiztonságosság értékelése gyermekeknél és serdülőknél két II. fázisú és egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, aktív kontrollós, újszülötől 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. Gyermekek 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 gyógyszer mellékhatások 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán farmakodinámiás hatását antagonizálja felnőtteknél; gyermekeknél viszont az alkalmazása nem megalapozott (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).

A rivaroxabán túladagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabánt kapó betegnél, akkor a rivaroxabán következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxabán 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, a Xa-faktorinhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxabán 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 rivaroxabánt 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 rivaroxabán antikoaguláns hatását. A rivaroxabánt kapó felnőtteknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. Nincsenek tapasztalatok ezeknek a szereknek a rivaroxabánt kapó gyermekeknél történő alkalmazásáról. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum dezmodopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán – szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) – dózisfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensok 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 rivaroxabánt 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 rivaroxabán esetén 17 és 32 s között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 15 és 30 s között változott. A minimális szintnél (8-16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 14 és 24 s között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén (18-30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 s között változott.

A nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, a stroke és systemás embolisatio megelőzésére rivaroxabánt 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 s között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 10 és 50 s között változott. A minimális szintnél (16 - 36 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 12 és 26 s között változott, míg a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, naponta egyszer 15 mg-mal kezelt betegek esetében 12 és 26 s között változott.

Egy egészséges felnőttekkel ($n = 22$) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának reverzibilitását vizsgálták két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátum (PPC) [egy 3-faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (II, VII, IX és X faktorok)] egyszeri adagjainak (50 NE/ttkg) hatására. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározott 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 thromboplastinidő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén dózisfüggő; ezek azonban nem javasoltak a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának értékelésére. A rivaroxabán-kezelés során nem szükséges a véralvadási paraméterek monitorozása a klinikai gyakorlatban.

Ugyanakkor, amennyiben klinikailag szükséges, a rivaroxabán-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 rivaroxabánnal végzett klinikai kezelés során. Klinikailag javallott esetben azonban a rivaroxabán koncentrációja megmérhető

kalibrált, kvantitatív anti-Xa faktor tesztekkel, mikrogramm/liter értékben kifejezve (az 5.2 pontban található 13. táblázat mutatja be a rivaroxabán gyermekeknél megfigyelt plazmakoncentrációit). A meghatározás alsó határértékét kell figyelembe venni, amikor anti-Xa teszttel végzik el a rivaroxabán 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 rivaroxabán klinikai programját arra tervezték, hogy a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél kimutassa a rivaroxabánnak 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 rivaroxabánt (naponta egyszer 15 mg, ha a kreatinin-clearance 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 rivaroxabán 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 rivaroxabánnal kezelt betegnél (1,71% évente) és 241 warfarinnal kezelt betegnél (2,16% évente) alakult ki (relatív hazard 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 rivaroxabánnal kezelt betegnél (2,12% évente) és 306 warfarinnal kezelt betegnél (2,42% évente) fordult elő (relatív hazard 0,88; 95%-os CI, 0,74–1,03; non-inferioritási $P < 0,001$; superioritási $P = 0,117$). 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán relatív hazardja 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		
	Rivaroxabán 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 hazard (95%-os CI) p-érték, superioritás 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	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84; 1,05)

embolisatio és vascularis eredetű halál			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	Rivaroxabán 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 hazard (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 CHADS2 pontszám 1,9 és HAS-BLED pontszám 2,0-nak adódott a XANTUS során, szemben a ROCKET-AF átlagosan 3,5-es és 2,8-es CHADS2, 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.

A forgalombahozatali engedély kiadása utáni, beavatkozással nem járó, négy országban több mint 162 000 beteg bevonásával járó vizsgálatban rivaroxabánt rendeltek a stroke és a szisztémás embólia megelőzésére nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. Az ischaemiás stroke esemény előfordulási aránya 0,70 (95%-os CI 0,44 – 1,13) volt 100 betegévre vetítve. Kórházi kezelést igénylő vérzések a következő esemény/100 betegév arányban fordultak elő: 0,43 (95%-os CI 0,31 – 0,59) intracranialis vérzések; 1,04 (95%-os CI 0,65 – 1,66) gasztrointesztinális vérzések; 0,41 (95%-os CI 0,31 – 0,53) urogenitalis vérzések és 0,40 (95%-os CI 0,25 – 0,65) egyéb vérzések.

Kardioverzió előtt álló betegek

A rivaroxabán 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 - 5napig előkezelt) vagy a hagyományos kardioverzió (legalább három hétig előkezelt) stratégiákat alkalmazták. Az elsődleges hatékonysági végpont (minden stroke, tranzien ischémia attack, nem-CNS-szisztémás embólia, myocardialis infarctus (MI) és kardiovaszkuláris halál) 5 beteg (0,5%) esetében jelentkezett a rivaroxabán csoportban (n = 978) és 5 beteg (1,0%) esetében a KVA csoportban (n = 492, RR 0,50, 95%-os CI: 15–1,73, módosított ITT populáció). Az elsődleges biztonságossági kimenetel (jelentős vérzés) 6 (0,6%) és 4 (0,8%) beteg esetében történt a rivaroxabán (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 rivaroxabán és a KVA kezelt betegcsoportokban a kardioverzió tekintetében.

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

Két rivaroxabán 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 kezeléssel 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 rivaroxabánt kapott naponta egyszer (naponta egyszer 10 mg-ot azok a betegek, akiknek a kreatinin-clearance-e 30–49 ml/perc volt) és mellé P2Y12-inhibítort. A 2.csoport 2,5 mg rivaroxabánt kapott naponta kétszer és mellé kettős TAG-ot (kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezelés, például klopidozrel 75 mg [vagy alternatívaként P2Y12-inhibitor] és mellé alacsony dóziszú acetilszalicilsavval [ASA] 1,6 vagy 12 hónapig, majd naponta egyszer rivaroxabán 15 mg (vagy 10 mg azok a betegek esetében, akiknek a kreatinin-clearance-e értéke 30 – 49 ml/perc volt) és mellé alacsony dóziszú ASA-t. A 3.csoport beállított dóziszú KVA-t és kettős TAG-ot kapott 1,6 vagy 12 hónapon keresztül, majd beállított dóziszú KVA-t és alacsony dóziszú 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 rivaroxabán-kezelési rend esetében a klinikailag jelentős vérzéses események jelentős csökkenése látszott a KVA-kezeléshez képest a stent beültetéses percutan coronaria intervenció (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.

Az MVT, PE kezelése és a recidíváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxabán klinikai programját arra tervezték, hogy igazolja a rivaroxabánnak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint az ismételt fellépés megelőzésében mutatott hatásosságát. Több mint 12 800 beteget értékelték négy randomizált, kontrolllos, 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 rivaroxabánt adtak. Ezután 20 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánt adtak. Ezután 20 mg rivaroxabánt 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 ($\geq 2,0$). 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 befejezték egy vénás thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánt és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabánt 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 rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest ($p < 0,0001$ [non-inferioritási próba]; relatív házard: 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 házardról ([95%-os CI: 0,47–0,95], névleges p -érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxabán 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 visszatérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxabán relatív házardja 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	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán 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 házardhoz); relatív házard: 0,680(0,443–1,042), $p = 0,076$ (szuperioritás)

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 7. táblázat) a rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest $p = 0,0026$ (non-

inferioritási próba); relatív házard: 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 házardról 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 rivaroxabán relatív házardja 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 rivaroxabán-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 rivaroxabán-kezelési csoportban (1,1% (26/2412)), mint az enoxaparin/KVA-kezelési csoportban (2,2% (52/2405)), a relatív házard 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 embóliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{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/haláletet, 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 rivaroxabán 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 házardhoz); relatív házard: 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 embóliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán 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 hazardhoz); relatív hazard: 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 hazardról 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 rivaroxabán szuperiornak bizonyult a placebohoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt betegeknél a placebót kapóknál észleltekhöz képest. A másodlagos biztonságossági végpont (súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal 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	Rivaroxabán ^{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 rivaroxabán

* $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazard: 0,185 (0,087–0,393)

Az Einstein Choice vizsgálatban (lásd 10. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a Rivaroxaban Koanaa 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 Rivaroxaban Koanaa-val kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéhez.

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	Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer N = 1107	Rivaroxaban Koanaa 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) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 10 mg naponta egyszer vs ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14–0,47)

+ rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)

++ rivaroxabán 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 rivaroxabán standard antikoagulációs terápiához viszonyított hosszú távú biztonságosságát. A jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összmortalitás a rivaroxabán 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 rivaroxabán és a jelentős vérzés standard terápiára vonatkozó korrigált relatív házárdoz összehasonlítása a jelentős vérzés, a recidíváló MVT és az összhálarózás 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.

A forgalombahozatali engedély kiadása utáni, beavatkozással nem járó vizsgálatban négy országban több mint 40 000, daganatos betegségek szempontjából negatív anamnézisű betegnél rivaroxabánt rendeltek MVT és PE kezelésére vagy megelőzésére. A kórházi kezeléshez vezető, tünetekkel járó,

vagy klinikailag nyilvánvaló VTE, illetve thromboemboliás események 100 betegévre vetített előfordulási aránya 0,64-től (95%-os CI 0,40 – 0,97; egyesült királyságbeli adatok) 2,30-ig (95%-os CI 2,11 – 2,51; németországbeli adatok) terjedő tartományban mozgott. Kórházi kezelést igénylő vérzések a következő esemény/100 betegév arányban fordultak elő: 0,31 (95%-os CI 0,23 – 0,42) intracranialis vérzések; 0,89 (95%-os CI 0,67 – 1,17) gasztrointesztinális vérzések; 0,44 (95%-os CI 0,26 – 0,74) urogenitalis vérzések és 0,41 (95%-os CI 0,31 – 0,54) egyéb vérzések.

Gyermekek és serdülők

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermek- és serdülő korú betegeknél

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

Az EINSTEIN Junior III. fázisú vizsgálat egy randomizált, aktív kontrollós, 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 rivaroxabán csoportban, 37/165 beteg a kontroll csoportban), cerebrális vénás és sinus-thrombosis (CVST, 74/335 beteg a rivaroxabán 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 rivaroxabán csoportban, 85/165 beteg a kontroll csoportban). Az index thrombosis leggyakoribb megnyilvánulási formája 12 és <18 év közötti gyermekeknél a nem CVC-VTE volt 211 főnél (76,4%); 6 és <12 év közötti, valamint 2 és <6 év közötti gyermekeknél a CVST volt 48 főnél (47,5%) ill. 35 főnél (50,7%); 2 év alatti gyermekeknél pedig a CVC-VTE volt 37 főnél (68,5%). A rivaroxabán 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 rivaroxabán-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 dózisu UFH-t, LMWH-t vagy fondaparinuxot kaptak legalább 5 napig, és 2:1 arányú véletlen besorolás alapján vagy rivaroxabánt 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 még 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 rivaroxabán-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 rivaroxabánnal 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 rivaroxabán-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 rivaroxabán-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 rivaroxabán csoportban és 45 (27,8%) gyermeket a kontroll csoportban.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a fő kezelési időszak végén

Esemény	Rivaroxabán 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

	Rivaro xaban Koanaa 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán karon kezelt betegeknel megjelenő nemkívánt események miatt. Az átlagos utánkövetési időszak 569 nap. 59 beteget randomizáltak 20 mg rivaroxabán-kezelésre (15 mg olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) <50 ml/perc), és 61 beteget warfarin kezelésre (INR 2,0-3,0). A rivaroxabánnal 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 rivaroxabánnal kezelt beteg (7%) és 2 warfarinnal kezelt beteg (3%) esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rivaroxaban Koanaa 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 rivaroxabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2–4 órával a tabletta bevétele után éri el.

A rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 15 és 20 mg tablettát étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).

A rivaroxabán farmakokinetikája, éhgyomorral bevéve, naponta 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Étkezést követően a rivaroxabán 10, 15 és 20 mg-os tabletta farmakokinetikája dózisarányosságot mutatott. Nagyobb adagokban a rivaroxabán a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel.

A rivaroxabán farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog.

A rivaroxabán felszívódása a gyomor-bélrendszerben történő felszabadulásának helyétől függ. Amikor a rivaroxabán 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 rivaroxabán a vékonybél distalis részében vagy a colon ascendensben szabadul fel. Ezért a rivaroxabán gyomortól distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A bioekvivalencia igazolása az orodisperzibilis filmkészítmény esetében a tablettához képest 10 mg-os adagban éhgyomri állapotban, valamint 20 mg-os adagban étkezés után történt.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 20 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 Vss értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Gyermekek és serdülők

. Az in vitro adatok nem utalnak arra, hogy a rivaroxabán plazmafehérje-kötődésében lényegi eltérések lennének a gyermekek különböző korcsoportjaiban és a felnőttekéhez képest. Nem állnak rendelkezésre a rivaroxabán intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A Vss populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – < 18 év) a rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlő carcinoma rezisztencia fehérje) transzporter-fehérjék szubsztrátja. A változatlan formájú rivaroxabán a legfontosabb vegyület a humán plazmában, fő vagy aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. A rivaroxabán 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. Szájon át történő alkalmazást követően az eliminációt a felszívódás sebessége korlátozza. A rivaroxabán 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 rivaroxabán intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai adatok gyermekeknél. A CL (systemic clearance) populációs farmakokinetikai modellezéssel becsült értéke gyermekeknél (életkortartomány: 0 – < 18 év) a rivaroxabán 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.

Különleges betegcsoportok

Nemek közötti különbségek

A férfi és női felnőtt 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 rivaroxabán-expozícióját illetően.

Idősek

Idős betegekben a fiatal betegekénél 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 testtömeg-kategóriák

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

Etnikai különbségek

Felnőtteknél a rivaroxabán 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 rivaroxabán expozícióját illetően japán, kínai vagy egyéb ázsiai gyermekeknél, a figyelembe vehető általános gyermekgyógyászati populációval összehasonlítva.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő cirrhotikus felnőtt betegek (Child–Pugh A stádium) esetében csak kismértékű változások voltak a rivaroxabán farmakokinetikájában (átlagosan 1,2-szeres növekedés a rivaroxabán AUC-értékeiben), melyek megközelítően hasonlóak voltak a vonatkozó egészséges kontrollcsoport értékeihez. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő cirrhotikus betegekben (Child–Pugh B stádium) a rivaroxabán 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 rivaroxabán renális kiválasztása is csökkent volt, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekhez hasonlóan. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben történő alkalmazásról.

A Xa faktor gátlása 2,6-szeresére nőtt közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlása ehhez hasonlóan 2,1-szeres volt. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek érzékenyebbek a rivaroxabánra, ami a koncentráció és a PI között közvetlenebb farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést eredményez.

A rivaroxabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegek esetében, ideértve a Child–Pugh B és C stádiumú, cirrhotikus betegeket is (lásd 4.3 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozóan.

Vesekárosodás

Felnőtteknél a rivaroxabán hatása fokozódott a vesefunkció csökkenésével, amit a kreatinin-clearance mérésével értékelték. 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 rivaroxabán megfelelő plazmakoncentrációi (AUC) 1,4-, 1,5- illetve 1,6-szeresre nőttek. Az ennek megfelelő növekedés a farmakodinámiás hatásokban kifejezettebb volt. Enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén a 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 rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxabán 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 (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m²) 1 éves vagy annál idősebb gyermekekre vonatkozóan.

Betegektől származó farmakokinetikai adatok

Az akut MVT kezelésére naponta egyszer 20 mg rivaroxabánt 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) µg/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 rivaroxabánt kaptak, amely a napi egyszeri 20 mg dózist kapó felnőtt MVT-s betegeknél megállapítható expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett náluk.

13. táblázat: A rivaroxabán 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 egyszer, 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 rivaroxabán plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplastin idő - aPTI, HepTest) közötti farmakokinetikai/ farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxabán koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy Emax 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 µg/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 - a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél történő stroke és systemás embolisatio megelőzésének javallatában - nem igazolták gyermekeknél és 18 éves felső korhatár mellett serdülőknél.

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 rivaroxabán fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányoknál klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.

Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőtények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxabán hatásmechanizmusával összefüggő reprodukív toxicitást mutattak (pl. vérzéses szövődeményeket). 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. Patkányokkal végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

A rivaroxabánt vizsgálták fiatal patkányoknál a születés utáni 4. napon megkezdett, 3 hónapig terjedő kezelés során, amelyben periinsularis bevérzés nem dóziszfüggő növekedését mutatták ki. Nem tapasztaltak célszervre specifikus toxicitásra utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
hypromellóz
povidon K30
makrogolglycerol-hidroxi-sztearát
nátrium-lauril-szulfát
szukralóz
maltodextrin
vörös vas-oxid
borsmenta aroma
trietyl-citrát
glicerin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Eredeti csomagolásban tárolandó, és ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden szájbán diszpergálódó film 4 rétegű laminált csomagolásba (azaz papír/PET/Al/PE tasakba) van csomagolva.

Csomagolás

10 darab szájbán diszpergálódó film
30 darab szájbán diszpergálódó film

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.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultja minden, Rivaroxaban Koanaa-t várhatóan felíró/használó orvosnak biztosítson oktatási anyagot a bevezetés előtt. Az oktatási anyag célja felhívni a figyelmet a Rivaroxaban Koanaa-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
- Betegkártyák [A III. mellékletben szereplő szöveg]

A forgalombahozatali 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 átállításáról
- A 15 mg és a 20 mg szájban diszpergálódó film bevételéhez étel szükséges
- Túladagolás esetén szükséges intézkedések
- Koagulációs tesztek használata és magyarázata
- Mindegyik beteget el kell látni az alábbiakat tartalmazó betegnek szóló 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 szájban diszpergálódó film bevételéhez étel szükséges
 - Lényeges, hogy a betegek mindig vigyék magukkal a betegnek szóló betegkártyát, amely minden csomagnak a része
 - Szükséges, hogy műtét vagy invazív beavatkozás előtt a beteg tájékoztassa az egészségügyi szakembereket arról, hogy Rivaroxaban Koanaa-t szed.

A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítson továbbá betegkártyát a készítmény minden kiszerelésében, amelynek a szövegét a III. melléklet tartalmazza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájbán diszpergálódó film

rivaroxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden szájbán oldódó film 10 mg rivaroxabánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogolglycerol-hidroxi-sztearátot tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szájbán diszpergálódó film

10 db szájbán diszpergálódó film

30 db szájbán diszpergálódó film

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Koanaa 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 15 mg szájbán diszpergálódó film

rivaroxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden szájbán oldódó film 15 mg rivaroxabánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogolglycerol-hidroxisztearátot tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szájbán diszpergálódó film

10 db szájbán diszpergálódó film

30 db szájbán diszpergálódó film

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4° 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Koanaa 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 20 mg szájbán diszpergálódó film

rivaroxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden szájbán oldódó film 10 mg rivaroxabánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogolglycerol-hidroxi-sztearátot tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szájbán diszpergálódó film

10 db szájbán diszpergálódó film

30 db szájbán diszpergálódó film

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Koanaa 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 ADATOK ZSEBEK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájban diszpergálódó film

rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN ADATOK ZSEBEK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 15 mg szájban diszpergálódó film

rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN ADATOK ZSEBEK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Koanaa 20 mg szájban diszpergálódó film

rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGKÁRTYA

[Rivaroxaban Koanaa 10 mg / 15 mg / 20 mg szájban diszpergálódó film]

Betegkártya

Shilpa (logó)

Rivaroxaban Koanaa 10 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)

Rivaroxaban Koanaa 15 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)

Rivaroxaban Koanaa 20 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)

♦ Ezt a kártyát mindig tartsa magánál

♦ A kezelés előtt mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak vagy fogorvosnak

Rivaroxaban Koanaa (rivaroxabán) antikoaguláns kezelés alatt állók

Név:

Cím:

Születési dátum:

Testtömeg:

Egyéb gyógyszerek / betegségek:

Sürgősségi esetben értesítendő személy:

Orvos neve:

Orvos telefonszáma:

Orvos pecsétje:

Kérjük, értesítse még:

Név:

Telefon:

Kapcsolata a beteggel:

Információk az egészségügyi szakemberek számára:

♦ Ne használja az INR-értékeket, mivel az nem alkalmas a Rivaroxaban Koanaa antikoaguláns aktivitásának megbízható meghatározására.

Mit kell tudnom a Rivaroxaban Koanaa-ról?

♦ A Rivaroxaban Koanaa véralvadásgátló hatása megakadályozza a veszélyes vérrögök kialakulását.

♦ A Rivaroxaban Koanaa-t pontosan az orvos által előírtak szerint kell alkalmazni. A vérrögek képződés elleni optimális védelem érdekében **soha ne hagyjon ki egy adagot sem**.

♦ Ne hagyja abba a Rivaroxaban Koanaa alkalmazását anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával, mert ez növelheti a vérrögek képződés kockázatát.

♦ A Rivaroxaban Koanaa alkalmazása előtt tájékoztassa a gondozását végző egészségügyi szakembert minden más gyógyszerről, amelyet jelenleg szed, nemrég szedett vagy szedni szándékozik.

♦ Bármilyen műtét vagy invazív beavatkozás előtt tájékoztassa a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy Rivaroxaban Koanaa-t szed.

Mikor kell tanácsot kérni egészségügyi szakembertől?

A Rivaroxaban Koanaa nevű vérhígító szedése során fontos tisztában lenni annak lehetséges mellékhatásaival. A vérzés a leggyakoribb mellékhatás. Ha tudja, hogy Önnél fennáll a vérzés kockázata, ne kezdje el a Rivaroxaban Koanaa szedését anélkül, hogy ezt megbeszélne 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, orrvérzés, ínyvérzés, hosszú ideig nem csillapodó vérzés,

♦ a normálisnál erősebb menstruációs vérzés vagy hüvelyi vérzés,

- ♦ rózsaszínű, barna, vörös vagy fekete széklet,
- ♦ vér köhögése, vagy vér vagy kávézacchoz hasonló anyag hányása.

Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Koanaa-t?

- ♦ Az optimális védelem biztosítása érdekében a Rivaroxaban Koanaa
 - 10 mg-os adagot étkezéssel vagy étkezés nélkül is bevehető
 - 15 mg-os adagot étkezés közben kell bevenni
 - 20 mg-os adagot étkezés közben kell bevenni

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájjban diszpergálódó film rivaroxabán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Koanaa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Koanaa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Koanaa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivaroxaban Koanaa hatóanyaga a rivaroxabán és felnőtteknél alkalmazzák

- a vénákban történő vérrögzépződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézisműtétet követően. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, mert a műtét után Ön a vérrögzépződés 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 Koanaa a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Koanaa szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Koanaa-t

- ha allergiás a rivaroxabánra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnél jelentős vérzés áll fenn,
- ha Önnek olyan, szervet érintő betegsége vagy állapota van, amely megemeli a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy zemműtét),
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (például warfarin, dabigatrán, apixabán 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 Koanaa-t és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Koanaa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Koanaa 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 véralvadás megakadályozására (például warfarint, dabigatránt, apixabánt 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 Koanaa” c. részt),
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, például 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 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,
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtétet beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Koanaa szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtétet kell átesnie:

- Nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Koanaa-t a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtete során gerincbe adott injekció vagy katéter alkalmazása szükséges (például epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Koanaa-t pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt 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 Koanaa 10 mg szájban diszpergálódó film **nem javasolt 18 év alatti személyek esetében.** A gyógyszer gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Koanaa

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 (például 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 (például klaritromicin, eritromicin),
- néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (például ritonavir)
- egyéb véralvadásgátló szerek (például enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin-antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol),
- gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (például naproxén 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 Koanaa szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Koanaa 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 Önnek 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 Koanaa szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Koanaa hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Koanaa-val, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Koanaa-t, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpározni, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnek.

A Rivaroxaban Koanaa makroglicerol-hidroxi-sztearát és nátriumot tartalmaz

A makroglicerol-hidroxi-sztearát gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként azaz gyakorlatilag „nátriummentes”

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Koanaa-t?

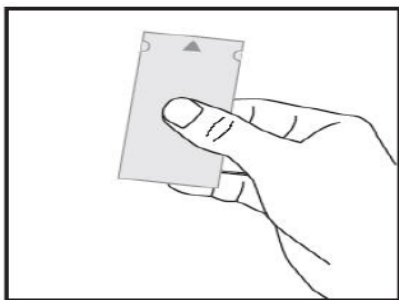
A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájon diszpergálódó film szájon át történő alkalmazásra szolgál, étellel vagy étel nélkül, vízzel vagy víz nélkül is bevehető. Hagyja, hogy a film szájában feloldódjon, mielőtt nyállal lenyeli.

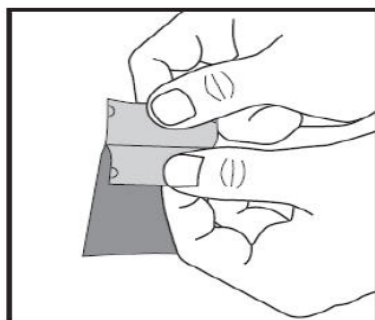
A Rivaroxaban Koanaa kezelésével kapcsolatos utasítások

Fontos: Ne érintse meg a szájon diszpergálódó film nedves kézzel.

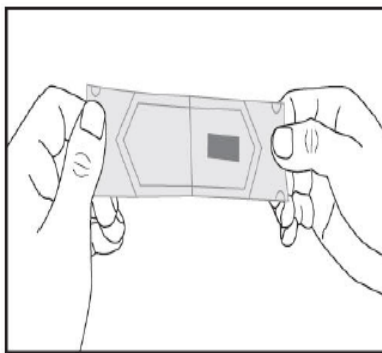
- a) Vegyen ki egy tasakot, keresse meg a nyíl jelölést az egyik rövidebb oldalon, és tartsa a tasakot ezzel az oldallal felfelé.



- b) Óvatosan húzza szét a tasak mindkét részét a nyíl jelölésnél. Most mindkét részt a hüvelykujja és a mutatóujja között tarthatja, mindkét részhez egy-egy kezét használva.



- c) Óvatosan tépje szét a tasak mindkét részét egymással ellentétes irányba, amíg el nem válnak egymástól. A szájbán diszpergálódó film most láthatóvá válik, és az egyik elválasztott tasakrészen helyezkedik el.



- d) Száraz ujjakkal vegye ki a szájbán diszpergálódó filmet a tasakból, és tegye közvetlenül a nyelvére. Gyorsan feloldódik, így könnyen lenyelhető.



A szájbán diszpergálódó filmet a szájbán, a nyelvre kell helyezni. A szájbán üresnek, az ujjaknak pedig száraznak kell lenniük, mielőtt a filmet a nyelvre helyezik. A tasak kinyitása után azonnal be kell venni.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

- A vénákban történő vérrögzépződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis-műtétet követően
A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 10 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán diszpergálódó film.
- 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 szájbán diszpergálódó film vagy naponta egyszer egy 20 mg-os szájbán diszpergálódó film. Kezelőorvosa naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Koanaa-t rendelt Önnek.

A Rivaroxaban Koanaa-t étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Mikor kell bevenni a Rivaroxaban Koanaa-t?

Naponta egy szájbán diszpergálódó filmet kell bevenni, amíg a kezelőorvosa a szájbán diszpergálódó film szedésének abbahagyására nem utasítja.

A szájbán diszpergálódó film lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a kezelést meddig kell folytatni.

A vénákban történő vérrögzépződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis-műtétet követően:

Az első tablettát a műtétet követő 6 – 10 óra múlva vegye be.

Ha súlyos csípőműtéten esett át, általában 5 hétig kell szednie a szájbán oldódó filmet.

Ha súlyos térdműtéten esett át, általában 2 hétig kell szednie a szájbán oldódó filmet.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban t vett be

Ha túl sok Rivaroxaban Koanaa Orodispersible filmet vett be, azonnal forduljon orvosához. A Rivaroxaban Koanaa túlzott bevitele növeli a vérzés kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Koanaa-t

Ha kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. A következő szájbán diszpergálódó film vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy szájbán diszpergálódó film szedését a korábbiak szerint.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott szájbán diszpergálódó film pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Koanaa szedését

Ne hagyja abba a Rivaroxaban Koanaa szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Rivaroxaban Koanaa 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 a Rivaroxaban Koanaa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amely csökkenti a vérrög kialakulását, a Rivaroxaban Koanaa 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 Önnek:

- **Vérzésre utaló jelek**

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, csökkent tudatállapot és nyakmerevség. Ez egy súlyos orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!).
- elhúzódó vagy jelentős vérzés
- túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectorisz.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**

- terjedő, súlyos bőrkiütést, hólyagokat vagy a nyálkahártyák elváltozásait például a szájban vagy a szemekben (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)! Ennek a mellékhatásnak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- gyógyszer mellékhatást, 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 anafilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödéma és allergiás - ödéma (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- 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 szemfehérjékből történő vérzést is)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregebe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom
- károsodott 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, bőrvizsketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületi vérzés, amely fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtjes 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 érinthet):

- izombevérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyűlem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor a beszűkült koszorúerek kezelésé céljából egy katétert vezetnek fel (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- eozinofil granulocita sejtek (egy fehérvérsejt-típus) felhalmozódása, amely a tüdő gyulladását okozza (eozinofil pneumónia)

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 Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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(z) Rivaroxaban Koanaa -et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne használja ezt a gyógyszert a kartonon és az egyes tasakokon az EXP után feltüntetett lejárati idő után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Eredeti csomagolásban tárolandó, és ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

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 Koanaa?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxabán
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, povidon K30, makrogolglicerol-hidroxisztearát, nátrium-lauril-szulfát, szukralóz, maltodextrin, vörös vas-oxid, borsmenta aroma, trietil-citrát, glicerin

Milyen a Rivaroxaban Koanaa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Koanaa 10 mg szájbán diszpergálódó film világosvörös, téglalap alakú, szájbán diszpergálódó film Minden szájbán diszpergálódó film 4 rétegű laminált csomagolásba (azaz papír/PET/Al/PE tasakba) van csomagolva.

Csomag mérete

10 darab szájbán diszpergálódó film

30 darab szájbán diszpergálódó film

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Forgalmazási engedély jogosultja és gyártó

Forgalmazási engedély jogosultja

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

Gyártó

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: <https://www.ema.europa.eu>

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Koanaa 15 mg szájbán diszpergálódó film

Rivaroxaban Koanaa 20 mg szájbán diszpergálódó film

rivaroxabán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rivaroxaban Koanaa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Koanaa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rivaroxaban Koanaa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rivaroxaban Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rivaroxaban Koanaa hatóanyaga a rivaroxaban.

A Rivaroxaban Koanaa-t felnőtteknél alkalmazzák:

- a vérrögződés 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 (tüdőembolia) kezelésére és a lábszárban és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A Rivaroxaban Koanaa-t 18 évesnél fiatalabb, legalább 30 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőnél alkalmazzák:

- vérrögződés kezelésére és a vénákban vagy a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök kiújulásának megelőzésére, miután legalább 5 napig kezelték a beteget a vérrögződés kezelésére használt injekciós gyógyszerekkel.

A Rivaroxaban Koanaa a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejt ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Koanaa szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Koanaa-t

- ha allergiás a rivaroxabánra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek jelentős vérzés áll fenn,
- ha Önnek olyan, szervet érintő betegsége vagy állapota van, amely megemeli a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy zemműtét),

- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (például warfarin, dabigatrán, apixabán 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 Koanaa-t és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Koanaa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Koanaa 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 véralvadás megakadályozására (például warfarint, dabigatránt, apixabánt 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 Koanaa” c. részt),
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, például 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 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,
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtétet beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Koanaa szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtétet kell átesnie:

- Nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Koanaa-t a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.
- Ha a műtete során gerinche adott injekció vagy katéter alkalmazása szükséges (például epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Koanaa-t pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt 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 Koanaa tabletták alkalmazása nem javasolt 30 kg alatti testtömegű gyermekek esetében.

A Rivaroxaban Koanaa felnőtt indikációkban történő alkalmazásával kapcsolatban gyermekek és serdülők esetében nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Koanaa

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 (például 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 (például klaritromicin, eritromicin),
- néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (például ritonavir)
- egyéb véralvadást gátló szerek (például enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin-antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol),
- gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (például naproxén 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 Koanaa szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Koanaa hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt Rivaroxaban Koanaa-val, és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Koanaa-t, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa szédülést (gyakori mellékhatás) vagy ájulást (nem gyakori mellékhatás) okozhat (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”). Nem szabad gépjárművet vezetnie, kerékpározni, szerszámokat vagy gépeket kezelnie, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél.

A Rivaroxaban Koanaa makroglicerol-hidroxi-sztearát és nátriumot tartalmaz

A makroglicerol-hidroxi-sztearát gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként azaz gyakorlatilag „nátriummentes”

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Koanaa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem

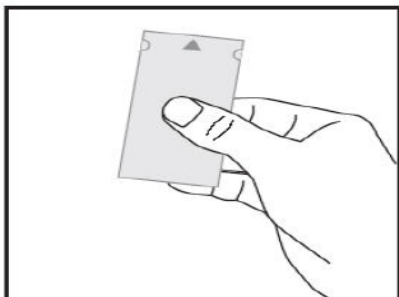
biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Rivaroxaban Koanaa 15 mg és 20 mg szájon diszpergálódó film szájon át történő alkalmazásra szolgálnak, étellel vagy étel nélkül, vízzel vagy víz nélkül is bevehetők. Hagyja, hogy a film szájában feloldódjon, mielőtt nyállal lenyeli.

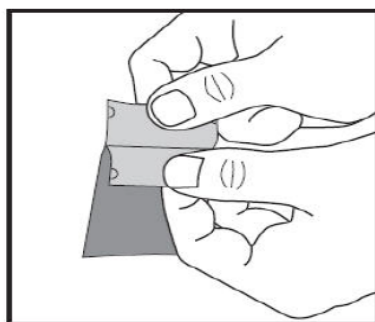
A Rivaroxaban Koanaa kezelésével kapcsolatos utasítások

Fontos: Ne érintse meg a szájon diszpergálódó film nedves kézzel.

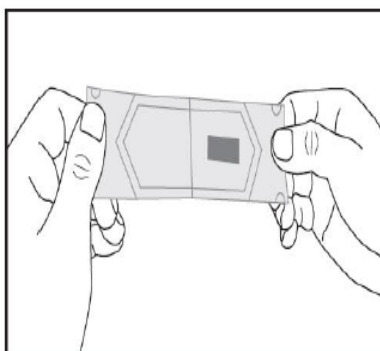
- a) Vegyen ki egy tasakot, keresse meg a nyíl jelölést az egyik rövidebb oldalon, és tartsa a tasakot ezzel az oldallal felfelé.



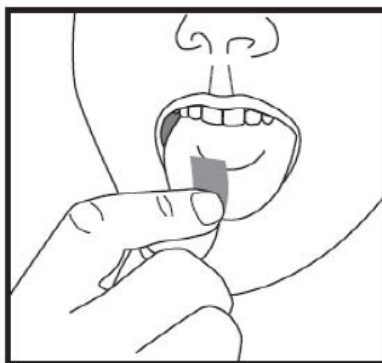
- b) Óvatosan húzza szét a tasak mindkét részét a nyíl jelölésnél. Most mindkét részt a hüvelykujja és a mutatóujja között tarthatja, mindkét részhez egy-egy kezét használva.



- c) Óvatosan tépje szét a tasak mindkét részét egymással ellentétes irányba, amíg el nem válnak egymástól. A szájon diszpergálódó film most láthatóvá válik, és az egyik elválasztott tasakrészen helyezkedik el.



- d) Száraz ujjakkal vegye ki a szájon diszpergálódó filmet a tasakból, és tegye közvetlenül a nyelvére. Gyorsan feloldódik, így könnyen lenyelhető.



A szájbán diszpergálódó filmet a szájbán, a nyelvre kell helyezni. A szájbán üresnek, az ujjaknak pedig száraznak kell lenniük, mielőtt a filmet a nyelvre helyezik. A tasak kinyitása után azonnal be kell venni.

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 Koanaa szájbán oldódó film.
Amennyiben veseproblémája van, az adag naponta egyszer 15 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán oldódó film csökkenthető.

Amennyiben Önnek egy, a szívében lévő elzáródott erek kezelésére szolgáló eljárásra van szüksége (perkután koronária intervenció – PCI sztent beültetésével), akkor korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre a Rivaroxaban Koanaa adagjának napi egyszeri, 15 mg-os szájbán oldódó film történő csökkentésével kapcsolatban (vagy a Rivaroxaban Koanaa adagjának napi egyszeri, 10 mg-os szájbán oldódó film történő csökkentésével kapcsolatban, amennyiben a veséi nem működnek megfelelően), egy, a vérlemezék működését gátló gyógyszer mellett, mint amilyen a klopidoget.

- 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 15 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán oldódó film az első 3 héten. A kezelés első 3 hete után alkalmazandó ajánlott adag naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán oldódó film. A vérrög legalább 6 hónapos kezelése után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vagy naponta egyszer egy 10 mg-os szájbán oldódó film vagy naponta egyszer egy 20 mg-os szájbán oldódó film folytatja a kezelést.
Ha veseproblémája van, és Ön naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán oldódó film szed, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés első 3 hete után lecsökkenti az adagot naponta egyszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Koanaa szájbán oldódó film, amennyiben a vérzés kockázata nagyobb, mint egy újabb vérrög kialakulásának kockázata.

- **Gyermekek és serdülők**

A Rivaroxaban Koanaa 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 Koanaa 15 mg-os** szájbán diszpergálódó film napi egyszer.
- Az ajánlott adag **50 kg vagy annál nagyobb testtömegű** gyermekek és serdülők számára egy darab **Rivaroxaban Koanaa 20 mg-os** szájbán diszpergálódó film napi egyszer.

A Rivaroxaban Koanaa mindegyik adagját itallal (például vízzel vagy dzsúzzal) vegye be étkezés közben. A szájbán diszpergálódó filmet minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be. Szükség esetén fontolja meg, hogy emlékeztetőt állít be magának.

Szülőknek és beteggondozóknak: Figyeljen rá, hogy a gyermek a teljes adagot bevegje!

Mivel a Rivaroxaban Koanaa adagja a testtömegtől függ, ezért fontos, hogy rendszeresen járjon a kezelőorvoshoz, mert a testtömeg változása esetén szükség lehet az adag módosítására. **Soha ne módosítsa saját maga a Rivaroxaban Koanaa adagját!** Az adagot a kezelőorvos fogja módosítani szükség esetén.

Ne darabolja fel a szájbán diszpergálódó filmet 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 szájbán diszpergálódó filmet a Rivaroxaban granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményt kell alkalmazni. Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el, porrá törheti a Rivaroxaban szájbán diszpergálódó filmet, 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 szájbán diszpergálódó filmet. Ne törje fel a szájbán diszpergálódó filmet, kevesebb adag beadásához. Ha kisebb adagra van szükség, kérjük, válassza a rivaroxaban más kiszerelését (granulátum belsőleges szuszpenzióhoz).

Ha kiköpi vagy kihányja az adagot

- kevesebb mint 30 perccel a Rivaroxaban Koanaa bevétele után, vegyen be új adagot.
- több mint 30 perccel a Rivaroxaban Koanaa bevétele után, ne vegyen be új adagot. Ilyen esetben a szokásos időben vegye be a Rivaroxaban Koanaa következő adagját.

Ha ismételten kiköpi az adagot vagy hányás lép fel Önnél a Rivaroxaban Koanaa bevétele után, értesítse kezelőorvosát.

Mikor kell bevenni a Rivaroxaban Koanaa-t?

Szedje a szájbán diszpergálódó filmet minden nap, amíg kezelőorvosa nem mondja, hogy hagyja abba. A szájbán diszpergálódó filmet lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson. A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Agyi (sztrók)- és egyéb erekben kialakuló vérrög képződésének megakadályozása:

Amennyiben normál szívritmusa visszaállításához egy ún. kardióverzió nevű beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Koanaa szájbán diszpergálódó filmet mindenképpen a kezelőorvosa által meghatározott időben vegye be!

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Koanaa-t

- Felnőttek, gyermekek és serdülők:
Ha naponta egyszer egy 20 mg-os vagy 15 mg-os szájbán diszpergálódó filmet szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be napi egy szájbán diszpergálódó filmet többet a kihagyott adag pótlására. A következő szájbán diszpergálódó filmet vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy szájbán diszpergálódó film szedését a korábbiak szerint.
- Felnőttek:
Ha naponta kétszer egy 15 mg-os szájbán diszpergálódó film, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be naponta két 15 mg-os szájbán diszpergálódó film többet a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejt bevenni egy adagot, akkor bevehet egyszerre két 15 mg-os szájbán diszpergálódó film, így biztosítja az azon a napon szükséges két szájbán diszpergálódó film (30 mg). A következő napon folytassa a naponta kétszer egy 15 mg-os szájbán diszpergálódó film szedését a korábbiak szerint.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban t vett be

Ha túl sok Rivaroxaban Koanaa Orodispersible filmet vett be, azonnal forduljon orvosához. A Rivaroxaban Koanaa túlzott bevitele növeli a vérzés kockázatát.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Koanaa szedését

Ne hagyja abba a Rivaroxaban Koanaa szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Rivaroxaban Koanaa 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 a Rivaroxaban Koanaa is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amely csökkenti a vérrög kialakulását, a Rivaroxaban Koanaa 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: vagy gyermekénél:

- **Vérzésre utaló jelek**

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, csökkent tudatállapot és nyakmerevség. Ez egy súlyos orvosi vészhelyzet, azonnal forduljon orvoshoz!).
- elhúzódó vagy jelentős vérzés
- túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectorisz.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt vagy változtat a kezelésen.

- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**

- terjedő, súlyos bőrkiütést, hólyagokat vagy a nyálkahártyák elváltozásait például a szájban vagy a szemekben (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)! Ennek a mellékhatásnak a gyakorisága nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- gyógyszer mellékhatást, 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 anafilaxiás sokkot is - 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) és nem gyakori (angioödéma és allergiás - ödéma (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)).

A felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél felismert lehetséges mellékhatások teljes felsorolása

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- 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 műtégi sebből
- végtagduzzanat
- végtagfájdalom

- károsodott 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, bőrvizsketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- izületi vérzés, amely fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a vérárvadásban 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 érinthet):

- izombevérzés
- epeangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyűlem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődmenyeként alakul ki, amikor a beszűkült koszorúerek kezelésé céljából egy katétert vezetnek fel (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- eozinofil granulocita sejtek (egy fehérvérsejt-típus) felhalmozódása, amely a tüdő gyulladását okozza (eozinofil pneumónia)

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 Koanaa-val kezelt 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 érinthet)

- fejfájás
- láz
- orrvérzés
- hányás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szaporább szívverés
- esetleg a bilirubin nevű epefesték emelkedését mutató laboreredmények
- a véralvadást segítő vérlemezkek 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 Önénél 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(z) Rivaroxaban Koanaa -et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne használja ezt a gyógyszert a kartonon és az egyes tasakokon az EXP után feltüntetett lejárati idő után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Eredeti csomagolásban tárolandó, és ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

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 Koanaa?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxabán
- Egyéb összetevők
- mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, povidon K30, makrogolglycerol-hidroxi-sztearát, nátrium-lauril-szulfát, szukralóz, maltodextrin, vörös vas-oxid, borsmenta aroma, trietil-citrát, glicerin

Milyen a Rivaroxaban Koanaa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Koanaa 15 mg és 20 mg szájon diszpergálódó film világosvörös, téglalap alakú, s szájon diszpergálódó film Minden szájon diszpergálódó film 4 rétegű laminált csomagolásba (azaz papír/PET/Al/PE tasakba) van csomagolva.

Csomag mérete

10 darab szájon diszpergálódó film
30 darab szájon diszpergálódó film

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba

Forgalmazási engedély jogosultja és gyártó

Forgalmazási engedély jogosultja

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
szám 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Spanyolország

Gyártó

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség
internetes honlapján: <https://www.ema.europa.eu>