

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg rivaroxabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

19,24 mg laktóz (monohidrát formában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Világossárga-sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű filmtabletta (5,4 mm átmérőjű), a tablettá egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „1” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rivaroxaban Viatris csak acetilszalicilsavval (ASA) vagy ASA-val és klopido-grellel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva az atherothromboticus események megelőzésére javallott olyan felnőtt betegek-nél, akik emelkedett kardialis biomarker szintekkel társult akut coronaria szindrómán (ACS) estek át (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt adag naponta kétszer 2,5 mg.

- ACS

A naponta kétszer 2,5 mg Rivaroxaban Viatris készítményt szedő betegeknek napi 75 – 100 mg ASA-t, vagy napi 75 mg klopido-grel vagy a tiklopidin szokásos napi adagja mellett 75 – 100 mg ASA-t is szedniük kell.

Az adott beteg-nél rendszeresen értékelni kell a terápiát, mérlegelve az ischaemiás események kockázatát a vérzéses kockázattal. A kezelés 12 hónapon túli meghosszabbításáról a betegek-nél egyénenként kell dönten-i, mivel a 24 hónapig terjedő kezelés-ről szerzett tapasztalatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

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

- CAD/PAD

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

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

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

- ACS, CAD/PAD

Thrombocytaaggregáció-gátló terápiával történő együttes alkalmazás

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

A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg Rivaroxaban Viatris biztonságosságát és hatásosságát kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápia mellett az alábbi esetekben vizsgálták:

- nemrégiben alkalmazott ACS és ASA plusz klopido-rel/tiklopidin kombináció alkalmazás során (lásd 4.1 pont), valamint
- tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisációs eljárás és ASA, és szükség esetén rövid távú klopido-rel alkalmazása során (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kimaradt adag

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

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) Rivaroxaban Viatris készítményre

A KVA-ról Rivaroxaban Viatris készítményre történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett nemzetközi normalizált arányt (INR) lehetett mérni a Rivaroxaban Viatris bevétele után. Az INR nem alkalmas a Rivaroxaban Viatris antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás Rivaroxaban Viatris készítményről K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Viatris készítményről 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 Viatris hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Rivaroxaban Viatris készítményről KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Viatris készítményt 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 Viatris készítményt és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Viatris bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Viatris bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris készítményre

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Viatris-kezelést 0 – 2 órával az előtt 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 Viatris készítményről parenterális antikoagulánsra

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 – 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Viatris készítményt az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50 – 80 ml/perc) vagy közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30 – 49 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Rivaroxaban Viatris 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).

Idősek

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

A vérzés kockázata fokozódik az életkor előrehaladtával (lásd 4.4 pont).

Testtömeg

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

Nem

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletta biztonságosságát és hatásosságát 0 – 18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletta alkalmazása ezért 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Porrá tört tabletta

Azoknak a betegeknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Viatris tabletta közvetlenül a bevitel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható.

A porrá tört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus 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 heparin (enoxaparin, dalteparin stb.), heparinszármazékok (fondaparinux stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixabán stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

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

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

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

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg Rivaroxaban Viatris hatásosságát és biztonságosságát ACS-ben szenvedő betegeknél thrombocytáaggregáció-gátló hatóanyagokkal, csak ASA-val, illetve ASA plusz klopidoogrel/tiklopidin kombinációval történő együttes alkalmazás során vizsgálták. Az ischaemiás események tekintetében nagy kockázatnak kitett, CAD/PAD-ben szenvedő betegeknél a naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg Rivaroxaban Viatris hatásosságát és biztonságosságát ASA-val kombinációban vizsgálták. Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisatiós eljárást követően a naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg Rivaroxaban Viatris hatásosságát és biztonságosságát thrombocytáaggregáció-gátló hatóanyagokkal, ASA-monoterápia, illetve ASA plusz rövid távú klopidoogrel kombinációval történő együttes alkalmazás során vizsgálták. Amennyiben szükség van rá, a klopidoogrellel végzett kettős thrombocytáaggregáció-gátló terápiának rövid ideig kell tartania; a hosszú távú kettős thrombocytáaggregáció-gátló terápiát kerülni kell (lásd 5.1 pont).

Más trombocitaaggregáció-gátló hatóanyagokkal, például prazugrellel vagy a tikagrelorral történő együttes alkalmazását nem vizsgálták, így az nem is ajánlott.

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

Vérzés kockázata

Más antikoagulánsokhoz hasonlóan a Rivaroxaban Viatris készítményt szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó

állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Viatris alkalmazását abba kell hagyni, ha súlyos vérzés lép fel (lásd 4.9 pont).

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

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezért a Rivaroxaban Viatris kettős antithrombocytá kezeléssel kombinációban történő alkalmazása az ismerten magasabb vérzési kockázattal rendelkező betegeknél egyensúlyban kell legyen az atherothromboticus események megelőzéséből származó előnyökkel. Ezenfelül ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont).

A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén a vérzés forrását meg 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).

Vesekárosodás

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

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

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Viatris 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 (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA), és a thrombocytáaggregáció-gátlók vagy a szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI) és szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI). Olyan betegek esetében, akiknél fennáll gyomor- és bélrendszeri fekély kockázata, megfontolható a megfelelő profilaktikus kezelés (lásd 4.5 és 5.1 pont). A Rivaroxaban Viatris készítménnyel és thrombocytáaggregáció-gátló hatóanyagokkal kezelt betegek csak akkor kaphatnak egyidejű NSAID-kezelést, ha az előny meghaladja a vérzés kockázatát.

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

ACS-ben és CAD/PAD-ben szenvedő betegeknek elővigyázatossággal alkalmazandó:

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

Daganatos betegek

A malignus betegségben szenvedő betegeknek egyaránt magasabb a vérzés és a trombózis kockázata is. Az antitrombotikus kezeléssel szembeni egyéni haszon és az aktív daganatos betegségben szenvedő betegek vérzéses kockázatát a daganat lokalizációjának, az antineoplasztikus kezelésnek és a betegség stádiumának függvényében kell mérlegelni. A gasztrointesztinális és az urogenitális rendszer daganatai esetén magasabb a rivaroxabán kezelés alatti vérzés kockázata.

A rivaroxabán alkalmazása ellenjavallt azon malignus betegségben szenvedő betegek esetén, akiknél magas a vérzés kockázata (lásd: 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek

A rivaroxabán nem alkalmazható thromboprophylaxis céljára olyan betegeknek, akik nemrég transzkatéteres aortabillentyű-pótláson (TAVR) estek át. A Rivaroxaban Viatrix biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknek, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a Rivaroxaban Viatrix megfelelő véralvadást gátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Viatrix-kezelés ezeknél a betegeknek 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-2glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin-antagonista-kezeléshez képest.

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

ACS-ben szenvedő betegek

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

CAD/PAD-ben szenvedő betegek

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

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció

Gerincközeléi érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadást gátló 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 veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat a 2,5 mg-os Rivaroxaban Viatrix és trombocitaaggregáció-gátló hatóanyagok használatával. A trombocitaaggregáció-gátlók alkalmazását a gyártók alkalmazási előírásának megfelelően kell elhagyni. 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 (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor a megfelelően alacsony antikoaguláns hatás eléréséhez szükséges pontos időzítés nem ismert egy adott beteg esetében.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után

Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg filmtabletát legalább 12 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, ha ez lehetséges, és egybeesik az orvos klinikai megítélésével. Ha a betegnél elektív műtéti beavatkozást terveznek, és az antithrombocita hatás nem kívánatos, akkor az aggregációgátló gyógyszerek alkalmazását a gyártó alkalmazási előírásában foglaltak szerint fel kell függeszteni. Ha a beavatkozást nem lehet elhalasztani, akkor mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben.

A Rivaroxaban Viatrix 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 5.1 és 5.2 pont).

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően a rivaroxaban használatával összefüggésben súlyos bőrreakciókról számoltak be, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát/a toxicus epidermalis necrolysis 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, mucosális laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni!

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A Rivaroxaban Viatrix laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

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

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

Azok a hatóanyagok, amelyek a 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-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 betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban 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-k / 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 thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

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

SSRI-k/SNRI-k

Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A 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 K-vitamin antagonistá (KVA) warfarinról (INR: 2,0 – 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 – 3,0) való átálláskor 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 faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a rivaroxabán hatását mutatta.

Amennyiben az átállási szakaszban a warfarin farmakodinámiás hatásának vizsgálata kívánatos, akkor az INR-mérés a rivaroxabán C_{min} -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 figyelték 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 lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a erős CYP3A4-induktorokkal 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 midazolammal (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.

Ételekkel nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 4.2 pont).

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 Viatriis 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 Viatriis 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 Viatriis biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták.

Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Viatriis 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 rivaroxabánnal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

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

A Rivaroxaban Viatrix 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 serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

Javallat	Betegek száma*	Teljes napi adag	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3997	10 mg	39 nap
Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése és a recidíva megelőzése	6790	1 – 21. nap A 22. Naptól 30 mg: Legalább 6 hónap elteltével 20 mg: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, hagyományos véralvadást gátló 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
A stroke és a 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 klopido-grellel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PADben 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

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
----------	------------------	---------

Vénás thromboembolisatio (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolisatio 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
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) 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 a rivaroxabánnal 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 hozatalt követő alkalmazás* során jelentett, valamint két II. fázisú és két III. fázisú, gyermekgyógyászati betegeknél végzett vizsgálatban jelentett összes mellékhatás

Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia (a megfelelő laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is) ^A , thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis, angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	

Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, 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 alkalikusfoszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az ALT 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	Haemarthros	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség / akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki; Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz ^A , perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Roszc közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema ^A		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint ^A , emelkedett lipázsztint ^A , emelkedett amilázsztint ^A ,			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás ^A		Vascularis pseudoaneurysma ^C		

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

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a Rivaroxaban Viatrix 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 hemosztázist befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont „Vérzés kockázata”). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkezhetnek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.

A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiát jelentették a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ritka esetekben legfeljebb 1960 mg-mal történő túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakasz). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy a feletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére.

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

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

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy rivaroxabánt kapó betegnél, akkor a rivaroxaban következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. A rivaroxaban felezési ideje körülbelül 5 és 13 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.

Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxaban farmakodinámiás hatását, vagy egy specifikus prokoaguláns szer, úgymint protrombinkomplex-koncentrátum (PCC), aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (APCC), vagy rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) alkalmazása. Azonban jelenleg nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen gyógyszerek 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 befolyásolják a rivaroxaban 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 haemostaticum-dezmopresszin alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxaban várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, amely 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 INR csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra.

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 IU/kg) 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 thromboplastin idő (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

ACS

A rivaroxabán klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa a rivaroxabán hatásosságát a cardiovascularis (CV) halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke megelőzésében nemrégiben ACS-t (ST elevációs myocardialis infarctust [STEMI] nem ST elevációs myocardialis infarctust [NTSEMI] vagy instabil anginát [UA]) elszenvedett betegeknél. A pivotális, kettős-vak ATLAS ACS2 TIMI 51 vizsgálatban 15 526 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban a három kezelési csoport valamelyikébe: nevezetesen rivaroxabán 2,5 mg napi kétszer, szájon át; 5 mg napi kétszer, szájon át, vagy placebo napi kétszer csak ASA-val vagy ASA-val és tienopiridinnel (klopidrogel vagy tiklopidin) együtt adva. Az 55 évesnél fiatalabb, ACS-t elszenvedett betegeknél diabetes mellitus vagy korábbi MI is fenn kellett álljon. A kezelés medián időtartama 13 hónap, míg a kezelés átfogó időtartama közel 3 év volt. A betegek 93,2%-a kapott egyidejűleg ASA és tienopiridin kezelést, míg 6,8%-a csak ASA-t. Azon betegek közül, akik kettős antithrombocytá kezelésben részesültek, 98,8%-uk kapott klopidogrelt, míg 0,9%-uk tiklopidint és 0,3%-uk prazugrelt. A betegek a kórházi felvételt követően leghamarabb 24 órával, de legkésőbb 7 nappal (átlagosan 4,7 nap), az ACS esemény stabilizálását követően, ideértve a revascularisatiós eljárásokat is, a lehető leghamarabb kapták meg az első rivaroxabán adagot, akkor, amikor a parenteralis antikoaguláns kezelést egyébként is elhagyták volna.

A napi kétszer alkalmazott 2,5 mg illetve 5 mg rivaroxabán is hatékony volt a CV események incidenciájának további csökkentésében, a hagyományos antithrombocytá-kezelés nyújtotta előnyön

túlmenően. A napi kétszer alkalmazott 2,5 mg csökkentette a mortalitást, továbbá arra is van bizonyíték, hogy az alacsonyabb dózis alacsonyabb vérzési kockázattal jár, ezért a napi kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxabán önmagában adott acetilaszilicilsavval (ASA) vagy ASA-val és klopido-grellel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva ajánlott az atherothromboticus események megelőzésére olyan felnőttek esetében, akik a cardialis biomarkerek szintjének emelkedésével járó ACS-t szenvedtek el.

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

Az 5. táblázatban bemutatott, a hatásosságra vonatkozó eredmények a percutan coronaria intervenció (PCI) átesett betegekből származnak. Ebből a PCI-n átesett betegekből álló alcsoportból származó biztonságossági adatok összevethetők voltak az átfogó biztonságossági adatokkal. Azok a betegek, akiknél emelkedett biomarker értékeket (troponin vagy CK-MB) tapasztaltak megelőző stroke/TIA nélkül, a vizsgálati populáció 80%-át tették ki. Ebből a betegpopulációból származó adatok szintén konzisztensek voltak az átfogó hatásossági és biztonságossági eredményekkel.

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

Vizsgált populáció	Nemrégiben akut coronaria szindrómát elszenvedett betegek ^{a)}	
Terápiás adag	Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 5114 n (%) Relatív házárd (95%os CI) p-érték ^{b)}	Placebo N = 5113 n (%)
Cardiovascularis halálozás, MI vagy stroke	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Összhalálozás, MI vagy stroke	320 (6,3%) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Cardiovascularis halálozás	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Bármely okból bekövetkező halálozás	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
MI	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Stroke	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Stent thrombosis	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

b) módosított kezelési szándék szerint elemzett csoport (kezelési szándék szerint elemzett teljes stent thrombosis populáció)

b) placebohoz képest; lograng p-érték

* statisztikailag jobb

** névlegesen szignifikáns

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

Vizsgált populáció	Nemrégiben akut coronaria szindrómát elszenvedett, PCI-n átesett betegek ^{a)}	
Terápiás adag	Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 3114 n (%) Relatív hazard (95%-os CI) p-érték ^{b)}	Placebo N=3096 n (%)
Cardiovascularis halálozás, MI vagy stroke	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Cardiovascularis halálozás	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Bármely okból bekövetkező halálozás	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
MI	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Stroke	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Stent thrombosis	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

b) módosított kezelési szándék szerint elemzett csoport (kezelési szándék szerint elemzett teljes stent thrombosis populáció)

b) placebohoz képest; lograng p-érték

** névlegesen szignifikáns

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

Vizsgált populáció	akut coronaria szindrómában szenvedő betegek ^{a)}	
Terápiás adag	Rivaroxaban 2,5 mg, napi kétszer, N = 5,115 n (%) Relatív hazard (95%-os CI) p-érték ^{b)}	Placebo N = 5.125 n (%)
Nem CABG TIMI jelentős vérzéses esemény	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Fatális vérzéses esemény	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Tünetekkel járó koponyaűri vérzés	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)

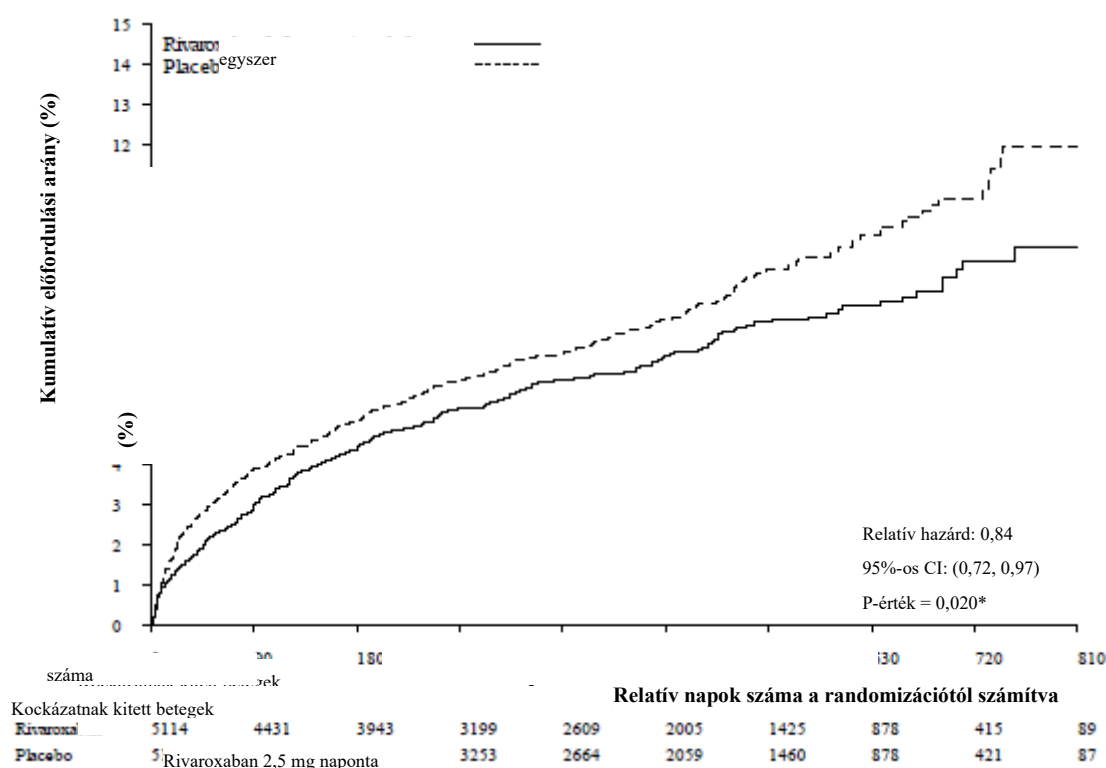
Alacsony vérnyomás, amely intravénás inotróp szerekkel való kezelést igényel	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Vérzéses esemény miatti műtéti beavatkozás	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Több mint 4 egység vértranszfúziója 48 óra alatt	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) biztonságossági populáció, kezelés alatt

b) placebohoz képest; lograng p-érték

* statisztikailag szignifikáns

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



CAD/PAD

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

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

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

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

A kizárási kritériumok közé a következők tartoztak: kettős thrombocytaaggregáció-gátló vagy egyéb, nem ASA típusú thrombocytaaggregáció-gátló vagy orális antikoaguláns terápia szükségessége és nagy vérzési kockázatú betegek, illetve 30% alatti ejekciós frakcióval járó vagy a New York Heart Association szerinti III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenség, vagy bármilyen ischaemiás, nem lacunaris stroke 1 hónapon belül vagy a kórelőzményben szereplő vérzéses vagy lacunaris stroke. A naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabán naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt alkalmazva a CV halálozásból, MI-ből és stroke-ból álló elsődleges összetett végpont csökkentésében a 100 mg ASA-nál előnyösebbnek bizonyult (lásd 7. táblázat és 2. ábra).

Az elsődleges biztonságossági végpontban (a módosított ISTH szerinti jelentős vérzéses események) szignifikáns növekedés következett be azoknál a betegeknek, akiket naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabánnal és naponta 100 mg ASA-val kombinációban kezeltek, azokhoz a betegekhez képest, akik csak 100 mg ASA-t kaptak (lásd 8. táblázat).

Az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a napi kétszer 2,5 mg rivaroxabán és napi egyszer 100 mg ASA megfigyelt előnye a napi egyszer 100 mg ASA-val kezeltékhez képest $HR = 0,89$ volt (95%-os CI: 0,7-1,1) a 75 éves és idősebb betegeknek (incidencia: 6,3%, illetve 7,0%) és $HR = 0,70$ volt (95%-os CI: 0,6-0,8) a 75 évesnél fiatalabb betegeknek (3,6% illetve 5,0%). A módosított ISTH szerinti jelentős vérzés tekintetében a megfigyelt kockázatonövekedés $HR = 2,12$ (95%-os CI: 1,5-3,0) volt a 75 éves és idősebb betegeknek (5,2% illetve 2,5%), és $HR = 1,53$ (95%-os CI: 1,2-1,9) volt a 75 évesnél fiatalabb betegeknek (2,6% illetve 1,7%).

A 40 mg pantoprazol naponta egyszeri, az antithrombotikus vizsgálati készítmény melletti használata olyan betegekben, akiknél nem áll fenn klinikai szükséglet a protonpumpa-gátlóra vonatkozóan, nem mutatott hasznót a felső emésztőrendszeri események megelőzésében (felső gastrointestinalis vérzés összetett kimenetele, felső gastrointestinalis fekély vagy felső gastrointestinalis elzáródás vagy perforáció); a felső gastrointestinalis események előfordulási aránya 0,39/100 beteg volt a naponta egyszer 40 mg pantoprazollal kezelt csoportban, illetve 0,44/100 beteg volt a naponta egyszer placeboval kezelt csoportban.

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

Vizsgálati populáció	CAD/PAD-ben szenvedő betegek ^{a)}					
Terápiás adag	Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabán naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt N = 9152		Naponta egyszer 100 mg ASA N = 9126			
	Eseménye n átesett betegek	KM%	Eseménye n átesett betegek	KM%	HR (95% CI)	p-érték ^{b)}
Stroke, MI vagy CV halálozás	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*

- Stroke	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- CV halálozás	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Összhalálozás	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Akut végtag ischaemia	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

a) kezelési szándék szerint elemzett csoport, elsődleges elemzések

b) vs 100 mg ASAhoz képest; log-rank pérték

* Az elsődleges hatásossági végpontban bekövetkezett csökkenés statisztikailag szuperior volt.

bid: naponta kétszer; CI: konfidenciaintervallum; KM%: a Kaplan–Meier módszerrel meghatározott kumulatív incidencia kockázat 900 napra vonatkoztatva; CV: cardiovascularis; MI: myocardialis infarctus

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

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

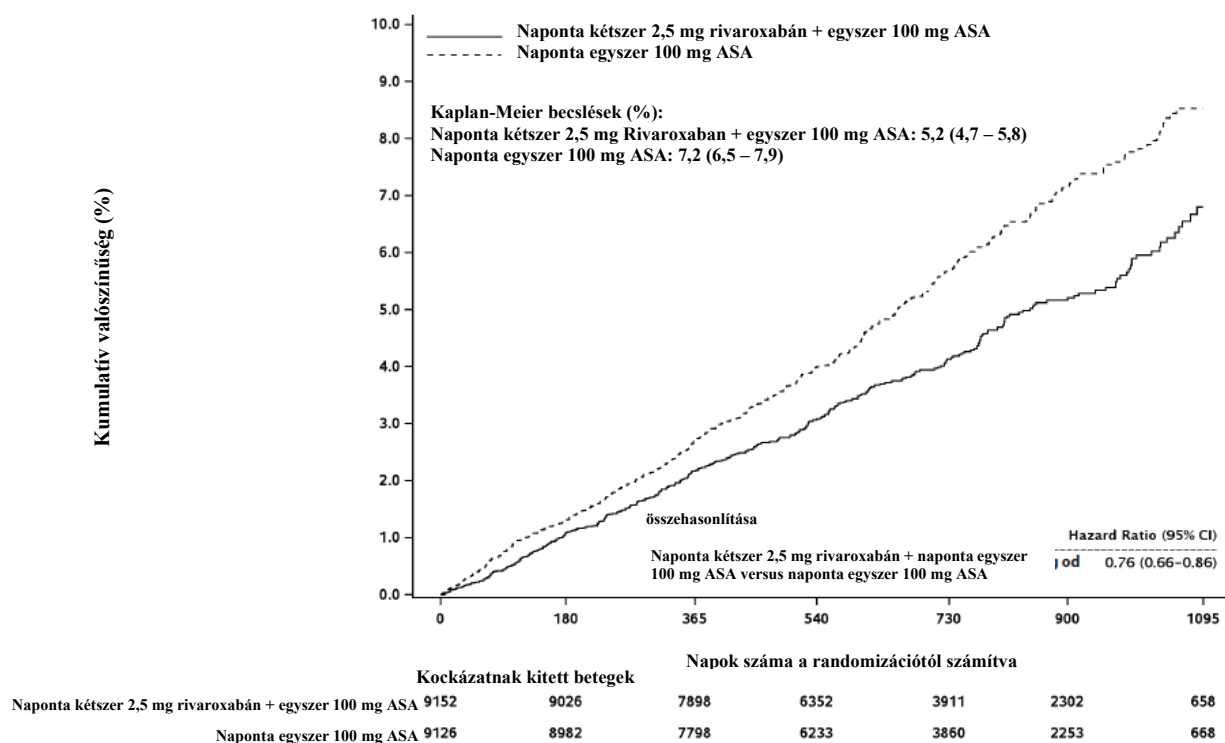
Jelentős koponyaűri vérzés	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858
----------------------------	-----------	-----------	----------------------------------

a) kezelési szándék szerint végzett elemzés, elsődleges elemzések

b) vs 100 mg ASA-hoz képest; log-rank p-érték

bid: naponta kétszer; CI: konfidenciaintervallum; kum. kock.: Kumulatív incidencia kockázat (Kaplan-Meier módszerrel meghatározott) 30 hónapra vonatkoztatva; ISTH: Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság; od: naponta egyszer

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



bid: napi kétszer; od: napi egyszer; CI: konfidenciaintervallum

Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett revascularisációs eljárásn átesett betegek

A pivotális, III. fázisú, kettős vak **VOYAGER PAD** vizsgálatban 6 564, tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrégiben végzett, sikeres revascularisációs eljárásn (műtéti vagy endovascularis, beleértve a hibrid eljárásokat is) átesett beteget randomizáltak az alábbi két antithrombotikus kezelési csoport egyikébe 1:1 arányban: naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabán naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt alkalmazva, vagy naponta egyszer alkalmazott 100 mg ASA. A betegek emellett legfeljebb 6 hónapig naponta egyszer kaphattak standard dózisban klopidoget. A vizsgálat célja az együttesen alkalmazott rivaroxabán és ASA hatásosságának és biztonságosságának bizonyítása volt a myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, cardiovascularis halálozás, akut végtag ischaemia és vascularis eredetű major amputáció megelőzésében olyan betegek esetén, akik nemrégiben estek át tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon végzett, sikeres revascularisációs eljárásn. Azon 50 éves vagy annál idősebb, dokumentáltan mérsékelt vagy súlyos, tünetekkel járó alsó végtagi atheroscleroticus PAD-ben szenvedő betegeket választották be a vizsgálatba, akiknél a betegség megléte az alábbiak mindegyikével alátámasztható volt: klinikailag (azaz funkcionális korlátozások megléte), anatómiailag (azaz a PAD képalkotással bizonyított megléte a arteria iliaca externától distalisán) és haemodinamikailag (boka-kar index [ankle-brachial-index, ABI] $\leq 0,80$ vagy lábujj-kar index [toe-brachial-index, TBI] $\leq 0,60$ azon betegeknél, akiknek a kórtörténetében nem szerepelt végtag-revascularisatio; vagy ABI $\leq 0,85$ vagy TBI $\leq 0,65$ azon betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepelt végtag-revascularisatio). Kizárásra kerültek azon betegek, akiknél több, mint 6 hónapig kettős thrombocytáaggregáció-gátló terápiára, vagy az ASA-n és a klopidogeten kívül bármilyen további thrombocytáaggregáció-gátló hatóanyaggal végzett terápiára, vagy oralis antikoaguláns terápiára volt szükség, valamint azon betegek, akik kórtörténetében intracranialis vérzés, stroke vagy TIA szerepel, illetve akiknél az eGFR értéke < 15 ml/perc volt.

Az utánkövetés átlagos időtartama 24 hónap volt, a maximális utánkövetési idő pedig 4,1 év volt. A beválasztott betegek átlagos életkora 67 év volt; a betegpopuláció 17%-a volt 75 évesnél idősebb. Az index revascularisációs eljárástól a vizsgálati kezelés megkezdéséig eltelt medián idő 5 nap volt a teljes betegpopulációban (6 nap a műtéti eljárások után és 4 nap az endovascularis revascularisatio esetén,

beleértve a hibrid eljárásokat is). Összességében a betegek 53,0%-a részesült rövid távú, klopidogrellel végzett háttérkezelésben, melynek medián időtartama 31 nap volt. A vizsgálati protokoll szerint a kezelést a lehető leghamarabb, de legkésőbb 10 nappal a sikeres minősítő revascularisatiós eljárást követően, valamint a haemostasis beállta után lehetett elkezdni.

A naponta kétszer alkalmazott 2,5 mg rivaroxabán és a naponta egyszer alkalmazott 100 mg ASA kombinációja a myocardialis infarctusból, ischaemiás stroke-ból, cardiovascularis halálózásból, akut végtag ischaemiából és a vascularis eredetű major amputációból álló elsődleges összetett végpont csökkentésében az önmagában alkalmazott 100 mg ASA-nál előnyösebbnek bizonyult (lásd 9. táblázat). Az elsődleges biztonságossági végpontot jelentő TIMI jelentős vérzéses események száma emelkedett azoknál a betegeknél, akiket rivaroxabánnal ASA-val való kombinációban kezeltek; a halálos kimenetelű és intracranialis vérzések száma azonban nem emelkedett (lásd 10. táblázat). A másodlagos hatásossági eredményeket előre meghatározott, hierarchikus sorrendben tesztelték (lásd 9. táblázat).

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

Vizsgálati populáció	Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrég végzett revascularisatiós eljárásan átesett betegek^{a)}		
Terápiás adag	Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabán naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt N = 3286 n (kumulatív kockázat %)^{c)}	Naponta egyszer 100 mg ASA N = 3278 n (kumulatív kockázat %)^{c)}	Relatív hazard (95%-os CI)^{d)}
Elsődleges hatásossági végpont^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)}*
- MI	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70–1,12)
- Ischaemiás stroke	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63–1,19)
- CV halálozás	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93–1,40)
- Akut végtag ischaemia ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55–0,82)
- Vascularis eredetű major amputáció	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68–1,16)
Másodlagos hatásossági végpont			
Nem tervezett végtag revascularisatio indexálás visszatérő végtag ischaemia esetén	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79–0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Hospitalizáció thromboticus jellegű, coronariás vagy perifériás (egyik alsó végtagot érintő) ok miatt	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62–0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Összmortalitás	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92–1,27)
VTE események	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37–1,00)

^{a)} kezelési szándék szerint elemzett csoport, elsődleges elemzések; ICAC által elbírálva

^{b)} MI, ischaemiás stroke, CV halálozás (CV halálozás és ismeretlen okú halálozás), ALI, vascularis eredetű major amputáció

^{c)} az egy alanytól származó adatok esetén csak a vizsgált végpontesemény első előfordulását vették figyelembe

^{d)} A relatív hazard (95%-os CI) az eljárás típusa és a klopidogrellel való együttes kezelés mint egyetlen kovariáns által rétegzett Cox-féle arányos hazardmodellen alapszik.

^{e)} Az egyoldali p-érték az eljárás típusa és a klopidoogrellel való együttes kezelés, mint tényező által rétegzett log-rank teszten alapszik.

^{f)} az akut végtagi ischaemia a végtag perfúziójának hirtelen jelentős rosszabbodásaként definiálható, amely akár új pulzusdeficittel együtt jelentkezik, akár terápiás beavatkozást (pl. thrombolysis vagy thrombectomy, vagy sürgős revascularisatio) tehet szükségessé, és hospitalizációhoz vezet

* A hatásossági végpontok esetén elért csökkenés statisztikailag szuperior volt.

ALI (acute limb ischaemia): akut végtag ischaemia; CI: konfidencia intervallum; MI: myocardialis infarctus; CV: cardiovascularis; ICAC (Independent Clinical Adjudication Committee): Független Klinikai Értékelőbizottság

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

Vizsgálati populáció	Tünetekkel járó PAD miatt az alsó végtagon nemrég végzett revascularisatiós eljáráson átesett betegek ^{a)}		
Terápiás adag	Naponta kétszer 2,5 mg rivaroxabán naponta egyszer 100 mg ASA-val együtt N = 3256 n (kumulatív kockázat %) ^{b)}	Naponta egyszer 100 mg ASA N = 3248 n (kumulatív kockázat %) ^{b)}	Relatív hazard (95%-os CI) ^{c)} p-érték ^{d)}
TIMI jelentős vérzés (CABG/nem CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97–2,10) p = 0,0695
- Halálos kimenetelű vérzés	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33–3,15)
- Intracranialis vérzés	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38–1,61)
- Manifeszt vérzés, amely a haemoglobinszint ≥ 5 g/dl-es vagy a haematokrit-érték $\geq 15\%$ -os csökkenésével társul	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18–3,17)
ISTH (<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>) szerinti jelentős vérzés	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10–1,84) p = 0,0068
- Halálos kimenetelű vérzés	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26–2,19)
- Nem halálos, kritikus szervbe történő vérzés	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67–1,93)
ISTH szerinti klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47–2,23)

^{a)} biztonságossági elemzési populáció (az összes olyan randomizált alany, aki legalább egy adag vizsgálati készítményt kapott), ICAC Independent Clinical Adjudication Committee): Független Klinikai Értékelőbizottság

^{b)} n = eseményekkel rendelkező alanyok száma; N = veszélyeztetett alanyok száma; % = $100 \cdot n/N$; n/100 betegév = eseményekkel rendelkező alanyok száma és a kumulatív kockázati idő aránya

^{c)} A relatív hazard (95%-os CI) az eljárás típusa és a klopidoogrellel való együttes kezelés mint egyetlen kovariáns által rétegzett Cox-féle arányos hazardmodellen alapszik

^{d)} A kétoldali p-érték az eljárás típusa és a klopidoogrellel való együttes kezelés mint tényező által rétegzett log-rank teszten alapszik

Szívelégtelenséggel járó CAD

A **COMMANDER HF** vizsgálatban 5022 szívelégtelenségben és szignifikáns koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő beteg vett részt, dekompenzált szívelégtelenség (heart failure, HF) miatti hospitalizációt követően, akiket két kezelési csoportba randomizáltak: napi kétszer

2,5 mg rivaroxabán- (N=2507) vagy placebo- (N=2515) csoportba. A vizsgálati kezelés medián időtartama 504 nap volt. Követelmény volt a betegeknek a legalább 3 hónapja fennálló, tünetekkel járó szívelégtelenség és a 40% alatti, balkamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) a bevonást megelőző egy éven belül. A vizsgálat kezdetekor az ejekciós frakció mediánja 34% (IQR: 28 – 38%) volt és a betegek 53%-a NYHA szerint III/IV osztályba tartozott.

Az elsődleges hatásossági elemzés (összmortalitás, MI és stroke) nem mutatott szignifikáns különbséget a napi kétszeri 2,5 mg rivaroxabán és a placebocsoport között, HR=0,94 (95%-os CI: 0,84 – 1,05), p=0,270. A bármely okú halálozás tekintetében nem volt különbség az események száma között a rivaroxabán- és a placebocsoportban (események/100 betegév: 11,41 vs 11,63, HR: 0,98; 95% CI: 0,87 – 1,10; p = 0,743). Az MI események száma 100 betegévre vonatkozóan 2,08 vs 2,52 (rivaroxabán vs placebo) (HR = 0,83; 95%-os CI: 0,63 – 1,08; p = 0,165) és a stroke események száma 100 betegévre vonatkozóan 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95% CI: 0,47 – 0,95; p = 0,023). Az elsődleges biztonságossági végpont (azaz a halálos vérzés vagy a kritikus szervbe történő vérzés, mely tartós károsodást eredményezhet) a napi kétszer 2,5 mg rivaroxabán csoportban 18 betegnél (0,7%) és a placebocsoportban 23 betegnél (0,9%) fordult elő (HR = 0,80; 95%-os CI: 0,43 – 1,49; p = 0,484). A rivaroxabán csoportban statisztikailag szignifikáns módon emelkedett az ISTH szerinti súlyos vérzések száma a placebocsoportéhoz képest (események 100 betegévre vonatkozóan: 2,04 vs 1,21, HR=1,68; 95%-os CI: 1,18 – 2,39; p = 0,003).

A COMPASS vizsgálat alcsoportjában az enyhe és mérsékelt szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a kezelés eredményei hasonlóak voltak a teljes vizsgálati populációhoz képest (lásd a CAD/PAD részt).

Magas rizikójú, tripla pozitív antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

Egy vizsgáló által szponzorált, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat vak végpont meghatározással a 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 betegeknek 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 – 4 órával a tabletta bevételét követően 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 és 10 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni.

A rivaroxabán farmakokinetikája naponta 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.

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 biohasznosulás (AUC és $C_{\max}$) az egész tablettához hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabánt almapürében elkevert porrá tört tablettá formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxabán előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxabán dózisokra is érvényesek.

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

Az alkalmazott 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.

Különleges betegcsoportok

Nem

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 betegeknél a rivaroxabán renalis 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 Rivaroxaban Viatrix 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).

Vesekárosodás

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 a 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).

Betegektől származó farmakokinetikai adatok

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

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés

Különböző, széles tartományt felölelő adagok (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 E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 mp volt, a meredekség pedig 3 – 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási 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. Patkányokban 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. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Hopromellóz
Nátrium-laurilszulfát
Sárga vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)
Makrogol 3350
Talkum
Titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 180 nap.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxabán tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10, 28, 56, 60, 100 vagy 196 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 vagy 90 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

98, 100 196 vagy 250 filmtablettát tartalmazó, fehér HDPE tartályok fehér átlátszatlan PP csavaros kupakkal, indukciós zárású alumínium alátéttel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Porrá tört tabletta

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/001 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 filmtabletta
EU/1/21/1588/002 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/003 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 56 filmtabletta
EU/1/21/1588/004 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 60 filmtabletta
EU/1/21/1588/005 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/006 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 196 filmtabletta

EU/1/21/1588/007 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/008 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/009 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 56 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/010 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 60 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/011 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 90 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

EU/1/21/1588/012 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/013 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/014 tartály (HDPE) 196 filmtabletta
EU/1/21/1588/061 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg rivaroxabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

19,24 mg laktóz (monohidrát formában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Halvány rózsaszín-rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű filmtabletta (5,4 mm átmérőjű), a tabletták egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „2” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknek

A javasolt adag 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 VTE 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 Viatris készítményt, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást a korábbiaknak megfelelően.

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

Az akut MVT vagy PE kezdeti kezelésére az ajánlott adag az első három héten naponta kétszer 15 mg, amelyet naponta 20 mg követ a fenntartó kezelés és a recidíváló MVT és PE megelőzése céljából. Rövid időtartamú (legalább 3 hónapos) terápia mérlegelendő azoknál a MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegeknek, 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 betegeknek, akiknél a provokált MVT vagy PE nem áll összefüggésben

jelentősebb átmeneti kockázati tényezőkkel, a MVT-t vagy PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

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

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

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

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

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) Rivaroxaban Viatriis készítményre

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

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

Átállás Rivaroxaban Viatriis készítményről K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Viatriis készítményről 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 Viatriis hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Rivaroxaban Viatriis készítményről KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Viatriis készítményt 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 Viatriis készítményt és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Viatriis bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Viatriis bevétele előtt kell megtenni. Ha a

beteg abbahagyta a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris készítményre

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Viatris-kezelést 0 – 2 órával az előtt 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 Viatris készítményről parenterális antikoagulánssra

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

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

A súlyos veseelégtelenségben (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 Viatris készítményt az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 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-mal kell kezelni az első 3 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.

Májelégtelenség

A Rivaroxaban Viatris 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).

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Nem

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

A Rivaroxaban Viatriis szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Porrá tört tablettá

Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Viatriis tablettá közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható.

A porrá tört Rivaroxaban Viatriis tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

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

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

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú 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 Viatriis készítményt szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Viatriis 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) és anaemiát a hosszú távú rivaroxaban-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematokrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az

okkult vérzés detektálásában és a nyilvánvaló vérzés klinikai jelentőségének számszerű meghatározásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegeknél a vérzéses szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik a Rivaroxaban Viatris készítményt 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 haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén a vérzés forrását meg 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).

Vesekárosodás

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

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

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Viatris 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-glikoproteinek (P-gp), ezáltal klinikailag jelentős mértékben növelhetik a rivaroxabán plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemsteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA) 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 hipertonia
- 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 malignus betegségben szenvedő betegeknél egyaránt magasabb lehet a vérzés és a trombózis kockázata is. Az antitrombotikus kezelésből származó egyéni haszon és az aktív daganatos betegségben szenvedő betegek vérzéses kockázatát a daganat lokalizációjának, az antineoplasztikus kezelésnek és a betegség stádiumának függvényében kell mérlegelni. A gasztrointesztinális és az urogenitális rendszer daganatai esetén magasabb a rivaroxabán kezelés alatti vérzés kockázata.

A rivaroxabán használata kontraindikált azon malignus betegségben szenvedő betegek esetén, akiknél magas a vérzés kockázata (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 Viatrix biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a Rivaroxaban Viatrix megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Viatrix-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-2glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin antagonistá kezeléshez 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 Viatrix 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 Viatrix 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 veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében.

A 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 Viatrix 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 Viatris 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 necrolysis 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, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni!

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A Rivaroxaban Viatris laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

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 Viatris 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-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 betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban 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-k / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxen 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 thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

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

SSRI-k/SNRI-k

Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A 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 K-vitamin antagonist (KVA) warfarinról (INR: 2,0 – 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 – 3,0) való átálláskor 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 faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a 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 interakciókat.

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 lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktorokkal 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 farmakodinámiai 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.

Ételekkel nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi paraméterek

Az aladási 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták.

Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Viatris 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 rivaroxabánnal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

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

A Rivaroxaban Viatris 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 serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

Javallat	Betegek száma*	Teljes napi adag	A kezelés maximális időtartama
VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknel	6097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknel	3997	10 mg	39 nap
MVT, PE kezelése és a recidíva megelőzése	6790	1 – 21. nap A 22. Naptól 30 mg: Legalább 6 hónap elteltével 20 mg: 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
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknel	7750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg acetilszalicilsavval vagy acetilszalicilsavval és klopido-grellel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben szenvedő betegeknel	18 244	5 mg acetilszalicilsavval együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3256**	5 mg acetilszalicilsavval együtt alkalmazva	42 hónap

* Legalább egy adag rivaroxabánt kapott betegek

** A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolisatio (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolisatio 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 véralvadást gátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) 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 a rivaroxabánnal 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 hozatalt követő alkalmazás* során jelentett, 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 laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is) ^A , thrombocytopenia			

Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis, angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, 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 alkalikusfoszfataz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az ALT 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	Haemarthros	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség / akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki; Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz ^A , perifériás oedema, csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema ^A		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint ^A , emelkedett lipázszint ^A , emelkedett amilázszint ^A ,			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás ^A		Vascularis pseudoaneurysma ^C		

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

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a Rivaroxaban Viatrix 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 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 kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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 Túlادagolás

Ritka esetekben legfeljebb 1960 mg-mal történő túlادagolásról számoltak be. Túlادagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakasz). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy a feletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxabán esetében nem számíthat az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére.

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

A rivaroxabán túlادagolása 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 (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, úgymint mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás, vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.

Ha a vérzés a fent említett intézkedésekkel sem állítható meg, akkor megfontolandó vagy a specifikus, az Xa-faktor inhibitorok hatását visszafordító szer (andexanet alfa) alkalmazása, amely antagonizálja a rivaroxabán farmakodinámiai 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 befolyásolják a rivaroxabán antikoaguláns hatását. A rivaroxabánt kapó egyéneknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval, és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotinnel kapcsolatban. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum-dezmopresszin 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, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, amely 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 INR csak a kumarin származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra. A nagy ortopéd sebészeti beavatkozáson átesett betegek esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 – 4 órával a tabletta bevétel után (azaz a maximális hatás időpontjában) 13 és 25 mp között változott (a műtét előtti kiindulási értékek 12 és 15 mp között vannak).

Egy egészséges 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 IU/kg) 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 thromboplastin idő (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 betegeknél

A rivaroxabán klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa a rivaroxabán hatékonyságát a VTE, azaz proximális és distalis mélyvénás trombózis (MVT) 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 kezelteknél.

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	Rivaroxaban 10 mg ASA-val együtt 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg ASA-val együtt 35 ± 4 nap	p	Rivaroxaban 10 mg ASA-val együtt 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg ASA-val együtt 12 ± 2 nap	p	Rivaroxaban 10 mg ASA-val együtt 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg ASA-val együtt 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%)	

od: naponta egyszer

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 rivaroxabán való 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.

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 részt vevő 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 PI / INR-értékeket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban részt vevő 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 randomizálásának 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 tercilesekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 – 3,0) és a visszatérő VTE incidenciája (interakciós $P = 0,932$) 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

Vizsgált populáció	3449, tünetekkel járó, akut MVT-ban szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1731	Enoxaparin/VKA ^{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, visszatérő 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 események	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 hazardhoz); relatív hazard: 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 hazard: 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 hazardról ([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 hazardja 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 hazard 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

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

Vizsgált populáció	4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 413
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	26	52

	(1,1%)	(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

Vizsgált populáció	8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4.150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4.131
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 placebóhoz 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

Vizsgált populáció	1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő VTE megelőzésére	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 6 vagy 12 hónap N = 602	Placebo 6 vagy 12 hónap N = 594

Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 Rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéihez.

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

Vizsgált populáció	3396 beteg folytatta a visszatérő VTE megelőző kezelését		
Terápiás adag	20 mg rivaroxabán naponta egyszer N = 1.107	10 mg rivaroxabán naponta egyszer N = 1.127	Acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer N = 1.131
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, visszatérő 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 események	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 vérzés (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)+	53 (4,7%)

od: naponta egyszer

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

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

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

++ 10 mg rivaroxabán 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.

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 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 rivaroxabán 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 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 és 10 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni. A rivaroxabán farmakokinetikája naponta 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 distalisan történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A biohasznosulás (AUC és $C_{\max}$) az egész tablettához hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabánt almapürében elkevert porrá tört tablettá formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxabán előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxabán dózisokra is érvényesek.

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

Az alkalmazott 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. Orális beadást 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

Nem

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

Idősek

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

Különféle 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 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).

Vesekárosodás

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 a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A Rivaroxaban Viatrix óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-értéke 15 – 29 ml/perc között van (lásd 4.4 pont).

Betegektől származó farmakokinetikai adatok

Azoknál a betegeknél, 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) mcg/l-nek adódott.

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 modellel írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensktől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI idő meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 mp volt, a meredekség pedig 3 – 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal. A betegek esetében a kiindulási Xa faktor-szintet és PI időt befolyásolta a sebészeti beavatkozás, ami azt eredményezte, hogy különbség volt a műtét utáni napon, illetve az egyensúlyi állapot kialakulása után felvett koncentráció-PI idő görbe meredekségében.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságát és hatásosságát 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, karcinogénitási 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. Patkányokban klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a 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. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Nátrium-laurilszulfát
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Makrogol 3350
Poli(vinil-alkohol)
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 180 nap.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxabán tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5, 10, 30 vagy 100 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás 10, $\times 1$, 28×1 , 30×1 , 50×1 , 98×1 vagy 100×1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó, fehér HDPE tartályok fehér átlátszatlan PP csavaros kupakkal, indukciós zárású alumínium alátéttel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Porrá tört tabletta

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/015 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 filmtabletta
EU/1/21/1588/016 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/017 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/065 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 5 filmtabletta

EU/1/21/1588/018 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/019 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/020 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/021 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/022 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/023 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

EU/1/21/1588/024 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/025 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/062 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg rivaroxabán filmdobozként..

Ismert hatású segédanyag

28,86 mg laktóz (monohidrát formában) filmdobozként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták)

Rózsaszín-téglaalakú színű, kerek, mindkét oldalán domború, fűrészfűrésztű filmdoboz (6,4 mm átmérőjű), a tabletták egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „3” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

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

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

Gyermekek és serdülők

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Stroke és systemás embolisatio megelőzése felnőtteknél

Az ajánlott adag naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális adag is.

A Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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 Viatrix készítményt, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlottaknak megfelelően. Nem szabad kétszeres adagot bevenni ugyanazon a napon a kimaradt adag pótlására.

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

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

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

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

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

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

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

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

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

Gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámolni.

- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén:
15 mg rivaroxabán napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 50 kg vagy azt meghaladó testtömeg esetén:
20 mg rivaroxabán napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 30 kg alatti testtömegű betegek vonatkozásán kérjük, olvassa el a rivaroxabán megfelelőbb formáinak alkalmazási előírását.

A gyermek testtömegét monitorozni és a dózist ellenőrizni kell rendszeresen! Ezzel biztosítható a terápiás adag fenntartása. A dózis-beállítást csak a testtömeg-változása alapján szabad módosítani.

A kezelést legalább 3 hónapig kell folytatni gyermekeknél és serdülőknél. A kezelés legfeljebb 12 hónapig végezhető, amennyiben klinikailag szükséges. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok gyermekektől, amelyek alátámasztanák a dózis 6 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 Viatris készítményre

- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Viatris-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 akkor kell abbahagyni és a rivaroxaban-kezelést megkezdeni, ha az INR $\leq 2,5$.
- A KVA-ról Rivaroxaban Viatris készítményre történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett INR-értéket lehet mérni a Rivaroxaban Viatris bevétele után. Az INR nem alkalmas a Rivaroxaban Viatris antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás Rivaroxaban Viatris készítményről K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Viatris készítményről 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 Viatris hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Rivaroxaban Viatris készítményről KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Viatris készítményt 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 Viatris készítményt és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Viatris bevételelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Viatris bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Viatris szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevételelét követő 24 óra után biztonságosan végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők:

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

Átállás parenterális antikoagulánsról Rivaroxaban Viatris készítményre

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Viatris-kezelést 0 – 2 órával az előtt 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 Viatris készítményről parenterális antikoagulánsra

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

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Felnőttek:

A súlyos veseelégtelenségben (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 Viatris készítményt az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

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

Gyermekek és serdülők:

- Enyhe veseelégtelenségben szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta 50 – 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 veseelégtelenségben szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta < 50 ml/perc/1,73 m²): A Rivaroxaban Viatris alkalmazása nem javasolt, ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májelégtelenség

A Rivaroxaban Viatris 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 májelégtelenségben szenvedő gyermekekre vonatkozóan.

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

Nem szükséges az adag módosítása felnőtteknél (lásd 5.2 pont)

Gyermekegyógyászati betegeknél a dózist a testtömeg alapján határozzák meg.

Nem

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Rivaroxaban Viatris

Kardioverzió előtt álló betegek

A Rivaroxaban Viatris-kezelés elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is. A Rivaroxaban Viatris-terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánssal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdeni a megfelelő antikoaguláltsági állapot biztosítása érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pont). A kardioverzió elvégzése előtt minden beteg esetében meg kell győződni arról, hogy a beteg a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris napi egyszeri, csökkentett dózisának (vagy napi egyszeri 10 mg Rivaroxaban Viatris 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 stentbeültetéses percutan coronaria intervenció (PCI) esnek át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Felnőttek

A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezéssel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tablettá

Azoknak a betegeknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Viatris tablettá közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Viatris 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadása után azonnal enterális táplálásnak kell követnie (lásd 5.2 pont).

A porrá tört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

30 kg és 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A betegnek javasolni kell, hogy folyadékkal nyelje le a tablettát és étkezés közben vegye azt be (lásd 5.2 pont). A tablettákat körülbelül 24 óra különbséggel kell bevenni.

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

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

Porrá tört tablettá

Azoknál a betegeknél, akik nem tudják lenyelni a teljes tablettát, belsőleges szuszpenzióhoz alkalmas egyéb gyógyszerformákat kell alkalmazni, például granulátumot.

Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el azonnal, 15 mg vagy 20 mg rivaroxabán előírt dózisa előállítható egy 15 mg-os vagy egy 20 mg-os tablettá porrá törésével, amely közvetlenül alkalmazás előtt összekeverhető vízzel vagy almapürével, majd szájon át alkalmazható.

A porrá tört tablettá nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán keresztül is beadható (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

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

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

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú 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 Viatrix készítményt szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Viatrix 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) 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 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 a vérzés forrását meg 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 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 Viatrix készítményt 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 Viatrix elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg a rivaroxabán plazmakoncentrációját növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont).

A Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 nemsteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA) 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 hipertónia
- 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 malignus betegségben szenvedő betegeknél egyaránt magasabb a vérzés és a trombózis kockázata is. Az antithrombotikus kezelésből származó egyéni haszon és az aktív daganatos betegségben szenvedő betegek vérzéses kockázatát a daganat lokalizációjának, az antineoplasztikus kezelésnek és a betegség stádiumának függvényében kell mérlegelni. A gasztrointesztinális és az urogenitális rendszer daganatai esetén magasabb a rivaroxabán kezelés alatti vérzés kockázata.

A rivaroxabán használata kontraindikált azon malignus betegségben szenvedő betegek esetén, akiknél magas a vérzés kockázata (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 Viatris biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a Rivaroxaban Viatris megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Viatris-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-2glikoprotein-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 stentbeültetéses 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 pont). Nem állnak rendelkezésre adatok az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében stroke/transiens ischaemiás attack szerepel.

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges.

A Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 15 mg használatával kapcsolatban.

A 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 Viatrix-kezelés ideje alatt. Ilyen esetekben hagyja abba a rivaroxabán alkalmazását, és fontolja meg rövid hatású parenterális véralvadásgátló beadását.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után

Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 necrolysis 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, mucosális laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni!

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A Rivaroxaban Viatrix laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 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 Viatrix 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 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-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 betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban 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-k / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxen 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 thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

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

SSRI-k/SNRI-k

Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A 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 K-vitamin antagonistá (KVA) warfarinról (INR: 2,0 – 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 – 3,0) való átálláskor 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 faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem

befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a 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 lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktorokkal 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 Viatrix 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 Viatrix 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 Viatrix biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Viatrix 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 rivaroxabánnal. Egy patkányokon 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 Viatrix 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 serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

Javallat	Betegek száma*	Teljes napi adag	A kezelés maximális időtartama
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 A 22. naptól 30 mg: Legalább 6 hónap elteltével 20 mg: 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
A stroke és a 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 klopidogrellel 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

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolisatio (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolisatio 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
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) 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 felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél a rivaroxabánnal 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás* során jelentett, 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 laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is) ^A , thrombocytopenia			

Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis, angiooedema és allergiás oedema		Anaphylaxiás reakció, beleértve az anaphylaxiás sokkot is	
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Szédülés, fejfájás	Cerebralis és intracranialis vérzés, 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 alkalikusfoszfataz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az ALT 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	Haemarthros	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriót és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség / akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki; Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz ^A , Perifériás oedema, Csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema ^A		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH-szint ^A , emelkedett lipázszint ^A , emelkedett amilázszint ^A ,			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve a posztoperatív anaemiát és a sebvérzést is), contusio, sebváladékozás ^A		Vascularis pseudoaneurysma ^C		

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

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a Rivaroxaban Viatrix 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 észlelték 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 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 kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiát jelentették a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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, 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 serdülőknél 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 Túlادagolás

Felnőtteknél ritka esetekben legfeljebb 1960 mg-mal történő túlادagolásról számoltak be Túlادagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakasz). Gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxabán esetében nem számíthat 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 farmakodinámiai 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, az Xa-faktor inhibitorok 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-dezmopresszin 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, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, amely orális biohasznosulást mutat. A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaskád útvonalaikat, 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 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális

szintnél (8 – 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén (18 – 30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.

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

Egy egészséges felnőttekkel (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a 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 IU/kg) 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 thromboplastin idő (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 (interakció $P = 0,74$). 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

Vizsgált populáció	ITT szerinti hatásosság elemzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél		
Terápiás adag	Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél) Eseményhányados (100 betegév)	Warfarin 2,5-es 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 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

od: naponta egyszer

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

Vizsgált populáció	Nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek ^{a)}
--------------------	--

Terápiás adag	Naponta egyszer 20 mg rivaroxabán (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvetű betegeknel) Eseményhányados (100 betegv)	Warfarin 2,5-es INR- értékre titrálva (terápiás tartomány: 20 – 3,0) Eseményhányados (100 betegv)	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. 6785, nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontak be a stroke és a nem központi idegrendszeri eredetű systemás embolisatio klinikai gyakorlatban történő megelőzésének vizsgálatába. Az átlagos CHADS2 és HAS-BLED pontszámok a XANTUS során mind 2,0-nek adódtak, szemben a ROCKET-AF átlagosan 3,5-es és 2,8-es CHADS2, illetve HAS-BLED pontszámaival. Jelentős vérzés 2,1 per 100 betegv gyakorisággal jelentkezett. Halálos vérzést 0,2 per 100 betegv gyakorisággal, és intracranialis vérzést 0,4 per 100 betegv gyakorisággal jelentettek. Stroke-ot vagy nem központi idegrendszeri eredetű systemás embolisatiót 0,8 per 100 betegv gyakorisággal jegyeztek fel. Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

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 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.

Stentbeültetéssel járó percutan 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 betegség miatt stentbeültetéses PCI kezeléssel átesett beteggel. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták egy összesen 12 hónapos kezelésre. Azok a betegek, akiknek a kórelőzményében stroke vagy tranzienis ischémia attack 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 thrombocyt-aggregáció gátló kezelés, például klopido-grel 75 mg [vagy alternatívaként P2Y₁₂ inhibitor] és mellé alacsony dózisu acetilsalicilsavval [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 dózisu ASA-t. A 3. csoport beállított dózisu KVA-t és kettős TAG-ot kapott 1,6 vagy 12 hónapon keresztül, majd beállított dózisu KVA-t és alacsony dózisu 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 stentbeültetéses percutan coronaria intervenció (PCI) áteső nem-valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknel. A PIONEER AF-PCI elsődleges célja a biztonságosság értékelése volt. A hatásosságra vonatkozó adatok beleértve a thromboemboliás eseményeket is) ebben a populációban korlátozottak.

MVT, PE kezelése és a 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. fázisu klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Chance), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidiváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatot végző 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 recidiváló 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 PI / INR-értékeket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban részt vevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejezték egy VTE 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 randomizálásának 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 $p < 0,05$ (non-inferioritási próba); relatív hazard: 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 hazardról ([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 VTE incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxabán relatív hazardja 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

Vizsgált populáció	3449, tünetekkel járó, akut MVT-ban szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1.731	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1.718
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 ([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 házárda 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

Vizsgált populáció	4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 413
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 8. táblázat).

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

Vizsgált populáció	8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 131
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 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

Vizsgált populáció	1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő VTE megelőzésére	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 6 vagy 12 hónap N = 602	Placebo 6 vagy 12 hónap N = 594
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 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 Rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéihez.

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

Vizsgált populáció		3396 beteg folytatta a visszatérő VTE megelőző kezelését	
Terápiás adag	Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1.107	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1 127	Acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer N = 1 131
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, visszatérő MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynek nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	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 események	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 vérzés (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

od: naponta egyszer

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

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

+ rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)

++ 10 mg rivaroxabán naponta egyszer versus acetilszalicilsav 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 ösztimortalitás 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.

Gyermekek és serdülők

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekgyógyászati betegeknél

6 nyílt elrendezésű, multicentrikus gyermekgyógyászati vizsgálatban összesen 727 fő, igazolt akut VTE-vel érintett gyermeket vizsgáltak, akik közül 528-an kaptak 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 CVCVTE 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 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 nonmajor bleeding, CRNMB) alkotta összetett végpont volt. Mindegyik hatásossági és biztonságossági kimenetelt központilag értékelte 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	Rivaroxaban N=335*	Összehasonlító készítmény N=165*
Recidíváló VTE (elsődleges hatásossági kimenetel)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve tünetmentes állapotromlást mutat	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve nem mutat változást	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
A megismételt képalkotó eljárás normalizálódást mutat	128 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% – 33,0%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + súlyos vérzés (nettó klinikai előny)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)
Végzetes vagy nem végzetes pulmonalis embolia	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

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

12. táblázat: Biztonságossági eredmények a fő kezelési időszak végén

	Rivaroxaban N=329*	Összehasonlító készítmény N=162*
Összetett: Súlyos vérzés + CRNMB (elsődleges biztonságossági kimenetel)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% – 5,3%)
Súlyos vérzés	0 (0,0%, 95% CI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% 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 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 rivaroxabán 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 distalisán történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A biohasznosulás (AUC és $C_{\max}$) az egész tablettához hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabánt almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxabán előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxabán dózisokra is érvényesek.

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

gyermeknél 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 15 mg tablettát etetés vagy étkezés közben kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

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

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok a rivaroxabán plazmafehérje-kötődéséről kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. 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 függvénnyel írható le, amelynek átlaga 82,8 kgos 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 kgos 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

Nem

Felnőtteknél nem volt klinikailag releváns eltérés a férfi és nő betegek farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően. Feltárási elemzés nem mutatott releváns különbségeket a fiú- és lánygyermekek rivaroxabán-expozícióját illetően.

Idősek

Idős betegekben a fiatal betegeknel 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.

Különféle testtömeg-kategóriák

Felnőtteknél a szélsőségesen alacsony (50 kg alatti) vagy szélsőségesen magas (120 kg feletti) testtömeg csak kis mértékben (kevesebb mint 25%-ban) befolyásolta a rivaroxabán plazmakoncentrációját. Nem szükséges az adag módosítása.

Gyermekeknél testtömeg alapján adagolják a rivaroxabánt. Egy feltáró elemzés nem mutatta ki azt, hogy az optimálistól elmaradó testsúly 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 megfelelő 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 betegeknel 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 betegeknel 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 betegeknel, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.

A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható.

Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknel, akiknek a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxabán óvatosan alkalmazható olyan betegeknel, 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

Azoknál a betegeknél, akik az akut MVT kezelésére kapnak napi egyszer 20 mg rivaroxabánt, a koncentrációk mértani átlaga (90%-os előrejelzési intervallummal) 2 – 4 órával és körülbelül 24 órával az adag bevétel után (amely durván megfelel az adagolási intervallum maximális és minimális koncentráció-értékeinek) sorrendben 215 (22 – 535) és 32 (6 – 239) mcg/l-nek adódott.

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))

<u>Idő intervallumok</u>							
<u>o.d.</u>	<u>N</u>	<u>12 - < 18 év</u>	<u>N</u>	<u>6 - < 12 év</u>			
<u>2,5 – h után</u>	<u>171</u>	<u>241,5</u> (105 – 484)	<u>24</u>	<u>229,7</u> (91,5 – 777)			
<u>20 – 24 h után</u>	<u>151</u>	<u>20,6</u> (5,69 – 66,5)	<u>24</u>	<u>15,9</u> (3,42 – 45,5)			
<u>b.i.d.</u>	<u>N</u>	<u>6 - < 12 év</u>	<u>N</u>	<u>2 - < 6 év</u>	<u>N</u>	<u>0,5 - < 2 év</u>	
<u>2,5 – h után</u>	<u>36</u>	<u>145,4</u> (46,0 – 343)	<u>38</u>	<u>171,8</u> (70,7 – 438)	<u>2</u>	<u>n.sz.</u>	
<u>10 – 16 h után</u>	<u>33</u>	<u>26,0</u> (7,99 – 94,9)	<u>37</u>	<u>22,2</u> (0,25 – 127)	<u>3</u>	<u>10,7</u> (n.sz.-n.sz.)	
<u>t.i.d.</u>	<u>N</u>	<u>2 - < 6 év</u>	<u>N</u>	<u>Születéstől < 2 év</u>	<u>N</u>	<u>0,5 - < 2 év</u>	<u>N</u>
<u>0,5 – 3 h után</u>	<u>5</u>	<u>164,7</u> (108 – 283)	<u>25</u>	<u>111,2</u> (22,9 – 320)	<u>13</u>	<u>114,3</u> (22,9 – 346)	<u>12</u>
<u>7 – 8 h után</u>	<u>5</u>	<u>33,2</u> (18,7 – 99,7)	<u>23</u>	<u>18,7</u> (10,1 – 36,5)	<u>12</u>	<u>21,4</u> (10,5 – 65,6)	<u>11</u>
							<u>108,0</u> (19,2 – 320)
							<u>16,1</u> (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 mp volt, a meredekség pedig 3 – 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők

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

Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxabán hatásmechanizmusával összefüggő reprodukzív 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. Patkányokon 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

Rivaroxaban Viatris Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz

Laktóz-monohidrát

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Nátrium-laurilszulfát

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)

Makrogol 3350

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Rivaroxaban Viatris

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 180 nap.

Porrá tört tablettá

A porrá tört rivaroxabán tablettá 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rivaroxaban Viatris 14, 28, 30, 42, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

30, 98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó, fehér HDPE tartályok fehér átlátszatlan PP csavaros kupakkal, indukciós zárású alumínium alátéttel.

Rivaroxaban Viatris

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Porrá tört tablettá

A Rivaroxaban Viatris tablettá porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután meggyőződtek arról, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik el. Használat után a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxabán felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxabán beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, mert ez csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os tablettá alkalmazása után közvetlenül enterális táplálás szükséges.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/026 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtablettá
EU/1/21/1588/027 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtablettá
EU/1/21/1588/028 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtablettá
EU/1/21/1588/029 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 42 filmtablettá
EU/1/21/1588/030 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtablettá
EU/1/21/1588/031 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtablettá

EU/1/21/1588/032 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/033 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/034 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/035 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 42 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/036 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/037 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/038 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtablettá (adagonként perforált)

EU/1/21/1588/039 tartály (HDPE) 98 filmtablettá
EU/1/21/1588/040 tartály (HDPE) 100 filmtablettá

EU/1/21/1588/059 tartály (HDPE) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/063 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg rivaroxabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

38,48 mg laktóz (monohidrát formában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Vörösesbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű filmtabletta (7,0 mm átmérőjű), a tabletták egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „4” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

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

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése és a recidiváló 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 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 adag naponta 20 mg, amely egyben az ajánlott maximális adag is.

A Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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 Viatrix készítményt, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlottaknak megfelelően. Nem szabad kétszeres adagot bevenni ugyanazon a napon a kimaradt adag pótlására.

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

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

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

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

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

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

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

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

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

Gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámolni.

- 50 kg vagy azt meghaladó testtömeg esetén:
20 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 30 és 50 kg közötti testtömeg esetén:
15 mg rivaroxaban napi egyszeri dózisa ajánlott. Egyúttal ez a maximális napi dózis.
- 30 kg alatti testtömegű betegek vonatkozóan kérjük, olvassa el a rivaroxaban megfelelőbb formáinak alkalmazási előírását.

A gyermek testtömegét monitorozni és a dózist ellenőrizni kell rendszeresen! Ezzel biztosítható a terápiás adag fenntartása. A dózis-beállítást csak a testtömeg-változása alapján szabad módosítani.

A kezelést legalább 3 hónapig kell folytatni gyermekeknél és serdülőknél. A kezelés legfeljebb 12 hónapig végezhető, amennyiben klinikailag szükséges. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok gyermekektől, amelyek alátámasztanák a dózis 6 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 Viatrix készítményre

- A stroke és a systemás embolisatio megelőzése:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a Rivaroxaban Viatrix-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 gyermekeknél:
a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a rivaroxaban-kezelést megkezdni, ha az INR $\leq 2,5$.

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

Átállás Rivaroxaban Viatrix készítményről K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Viatrix készítményről 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 Viatrix hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Rivaroxaban Viatrix készítményről KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Viatrix készítményt 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 Viatrix készítményt és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Viatrix bevétele után számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Viatrix bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix készítményről KVA-ra átálló gyermekeknek folytatniuk kell a Rivaroxaban Viatrix alkalmazását 48 órán keresztül a KVA első dózisát követően. Két napi párhuzamos alkalmazás után meg kell határozni az INR-t a Rivaroxaban Viatrix következő esedékes dózisa előtt. A Rivaroxaban Viatrix és a KVA párhuzamos alkalmazását addig tanácsos folytatni, amíg az INR $\geq 2,0$ nem lesz. Ha a beteg abbahagyta a Rivaroxaban Viatrix szedését, akkor az utolsó adag bevitelét követő 24 óra elteltével megbízhatóan végezhető INR-vizsgálat (lásd fent, valamint 4.5 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról Rivaroxaban Viatrix készítményre

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Viatrix-kezelést 0 – 2 órával az előtt 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 Viatrix készítményről parenterális antikoagulánsra

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Felnőttek:

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 – 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Viatrix készítményt az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

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

Gyermekek és serdülők:

- Enyhe vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők (a glomeruláris filtrációs ráta 50 – 80 ml/perc/1,73 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 Viatrix alkalmazása nem javasolt, ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A Rivaroxaban Viatrix 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 gyermekekre vonatkozóan.

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.

Nem

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Kardioverzió előtt álló betegek

A Rivaroxaban Viatrix-kezelés elkezdhető vagy folytatható kardioverziót igénylő betegek esetében is. A Rivaroxaban Viatrix-terápiát a transesophagealis echocardiográfia (TEE) irányítású kardioverzióhoz antikoagulánsal korábban nem kezelt betegek esetében legalább 4 órával a kardioverzió előtt kell elkezdni a megfelelő antikoagulánsági állapot biztosítása érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pont). A

kardioverzió elvégzése előtt minden beteg esetében meg kell győződni arról, hogy a beteg a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris napi egyszeri, csökkentett dózisének (vagy napi egyszeri 10 mg Rivaroxaban Viatris 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 stentbeültetéses percutan coronaria intervenció (PCI) esnek át (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris 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 indikációjában ajánlott.

Az alkalmazás módja

Felnőttek

A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezéssel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tablettá

Azoknak a betegeknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Viatris tablettá közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Viatris 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadása után azonnal enterális táplálásnak kell követnie (lásd 5.2 pont).

A porrá tört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

50 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A betegnek javasolni kell, hogy folyadékkal nyelje le a tablettát és étkezés közben vegye azt be (lásd 5.2 pont). A tablettákat körülbelül 24 óra különbséggel kell bevenni.

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

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

Porrá tört tablettá

Azoknál a betegeknél, akik nem tudják lenyelni a teljes tablettát, belsőleges szuszpenzióhoz alkalmas egyéb gyógyszerformákat kell alkalmazni, például granulátumot. Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el azonnal, 15 mg vagy 20 mg rivaroxabán előírt dózisa előállítható egy 15 mg-os vagy egy 20 m-gos tablettá porrá törésével, amely közvetlenül alkalmazás előtt összekeverhető vízzel vagy almapürével, majd szájon át alkalmazható.

A porrá tört tablettá nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán keresztül is beadható (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

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

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

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú 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 Viatrix készítményt szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Viatrix 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) 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 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 a vérzés forrását meg 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 rivaroxaban kezelés megkezdése és folytatása alatt.

Vesekárosodás

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

A Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 rivaroxaban plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok olyan gyermekektől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t is egyaránt erősen gátló, szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

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

Egyéb vérzéses kockázati faktorok

Az egyéb antithrombotikus gyógyszerekhez hasonlóan a rivaroxaban nem ajánlott a vérzés szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében, mint például:

- veleszületett vagy szerzett vérzéses megbetegedések
- nem kontrollált súlyos artériás hypertonia
- egyéb, olyan aktív ulceratio mentes gastrointestinalis betegség, amely vérzési komplikációk kialakulásához vezethet (pl.: gyulladásos bélbetegség, oesophagitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség)
- vascularis retinopathia
- bronchiectasia vagy korábbi tüdővérzés

Daganatos betegek

A malignus betegségben szenvedő betegeknél egyaránt magasabb a vérzés és a trombózis kockázata is. Az antithrombotikus kezelésből származó egyéni haszon és az aktív daganatos betegségben szenvedő betegek vérzéses kockázatát a daganat lokalizációjának, az antineoplasztikus kezelésnek és a betegség stádiumának függvényében kell mérlegelni. A gasztrointesztinális és az urogenitális rendszer daganatai esetén magasabb a rivaroxaban kezelés alatti vérzés kockázata.

A rivaroxaban használata kontraindikált azon malignus betegségben szenvedő betegek esetén, akiknél magas a vérzés kockázata (lásd: 4.3 pont).

Műbillentyűvel élő betegek

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

hogy a Rivaroxaban Viatris megfelelő véralvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Viatris-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-2glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin antagonistá kezeléshez képest.

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

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

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges.

A Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 20 mg használatával 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 elteltie fiatal betegek, és legalább 26 órának kell elteltie idős betegek esetében (lásd 5.2 pont). A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell elteltie 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 Viatris-kezelés ideje alatt. Ilyen esetekben hagyja abba a rivaroxabán alkalmazását, és fontolja meg rövid hatású parenterális véralvadásgátló beadását.

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után

Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 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 Rivaroxaban Viatris laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 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 Viatris alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itraconazol, 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 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-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 betegeknél. (Vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban 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-k / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxen 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 thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

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

SSRI-k/SNRI-k

Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A 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 K-vitamin antagonist (KVA) warfarinról (INR: 2,0 – 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 – 3,0) való átálláskor 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 faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a 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 legkevesebb 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 lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktorokkal 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 midazolammal (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 Viatrix 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 Viatrix 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 Viatrix biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Rivaroxaban Viatrix 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 rivaroxabánnal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

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

A Rivaroxaban Viatrix 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 serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

Javallat	Betegek száma*	Teljes napi adag	A kezelés maximális időtartama
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 A 22. naptól 30 mg: Legalább 6 hónap elteltével 20 mg: 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
A stroke és a 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 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

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
----------	------------------	---------

Vénás thromboembolisatio (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolisatio 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 véralvadástgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) 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 felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél a rivaroxabánnal 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás* során jelentett, 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 laboratóriumi paraméterekkel)	Thrombocytosis (beleértve a vérlemezkeszám emelkedését is) ^A , thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
	Allergiás reakció, allergiás dermatitis,		Anaphylaxiás reakció, beleértve	

	angiooedema és allergiás oedema		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 alkalikusfoszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az ALT 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	Haemarthros	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 karbamidszintjé- nek emelkedését)				Veseelégtelenség / akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki; Antikoagulánsokkal összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Láz ^A , Perifériás oedema, Csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema ^A		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH- szint ^A , emelkedett 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 pseudoaneurysm a ^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 nem azonosítottak új gyógyszer mellékhatást.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a Rivaroxaban Viatrix 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 észlelték 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 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 kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiát jelentették a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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, 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 Túlادagolás

Felnőtteknél ritka esetekben legfeljebb 1960 mg-mal történő túlادagolásról számoltak be. Túlادagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakasz). 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 antagónizálja felnőtteknél; gyermekeknél viszont az alkalmazása nem megalapozott (lásd andexanet alfa gyógyszeralkalmazási előírás).

A rivaroxabán túlادagolása 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, az Xa-faktor inhibitorok 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 és gyermekeknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. Nincsenek tapasztalatok ezeknek a szereknek a gyermekeknél történő alkalmazásáról. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum-dezmopresszin 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, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, amely 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 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális szintnél (8 – 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén (18 – 30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.

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

Egy egészséges felnőttekkel (n = 22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a 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 IU/kg) 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 trombin képződés reverziójára, mint a 4 faktoros PCC (lásd 4.9 pont).

Az aktivált parciális thromboplastin idő (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; szuperioritási P = 0,117). A másodlagos végpontok

eredményei a kezelési szándék szerinti elemzés szerinti hierarchia sorrendjében a 4. táblázatban találhatók.

A warfarin-csoportba tartozó betegek között az INR-értékek a terápiás tartományba estek (2,0 – 3,0) az idő átlagosan 55%-ában (medián 58%, kvartilisek közötti távolság 43 – 71). A 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 (interakció P = 0,74). A centrumok szerinti legmagasabb kvartilisben a rivaroxabán relatív házárda 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

Vizsgált populáció		ITT szerinti hatásosság elemzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél		
Terápiás adag		Rivaroxaban naponta egyszer 20 mg (naponta egyszer 15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél) Eseményhányados (100 betegév)	Warfarin 2,5-es INR-értékre titrálva (terápiás tartomány: 2,0 – 3,0) Eseményhányados (100 betegév)	Relatív házárd (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

od: naponta egyszer

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

Vizsgált populáció		Nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek ^{a)}	
Terápiás adag	Naponta egyszer 20 mg rivaroxabán (naponta egyszer	Warfarin 2,5-es INR-értékre titrálva	Relatív házárd (95%-os CI) p-érték

	15 mg közepes súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegeknél Eseményhányados (100 betegév)	(terápiás tartomány: 2,0 – 3,0) Eseményhányados (100 betegév)	
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 transfúziója*	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

od: naponta egyszer

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. 6785, nem valvuláris eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontak be a stroke és a nem központi idegrendszeri eredetű systemás embolisatio klinikai gyakorlatban történő megelőzésének vizsgálatába. Az átlagos CHADS2 és HAS-BLED pontszámok a XANTUS során mind 2,0-nek adódtak, 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 systemás embolisatiót 0,8 per 100 betegév gyakorisággal jegyeztek fel. Ezek a klinikai gyakorlatból származó megfigyelések konzisztensek az ebben az indikációban megállapított biztonságossági profillal.

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 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.

Stentbeültetéssel járó percutan 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 betegség miatt stentbeültetéses PCI kezelésen átesett beteggel. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták egy összesen 12 hónapos kezelésre. Azok a betegek, akiknek a kórelőzményében stroke vagy tranziens ischémia attack 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 thrombocyt-aggregáció gátló kezelés, például klopido-grel 75 mg [vagy alternatívaként P2Y₁₂ inhibitor] és mellé alacsony dózisu acetilsalicilsavval [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 dózisu ASA-t. A 3. csoport beállított dózisu KVA-t és kettős TAG-ot kapott 1,6 vagy 12 hónapon keresztül, majd beállított dózisu KVA-t és alacsony dózisu 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 stentbeültetéses 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.

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. fázisu klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Chance), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatot végző 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 PI / INR-értékeket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban részt vevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejezték egy VTE 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 randomizálásának 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 $p < 0,05$ (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 házárrol ([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 kezeléseket 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 VTE 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.

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

Vizsgált populáció	3449, tünetekkel járó, akut MVT-ban szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1 731	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1 718
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 hazardhoz); relatív hazard: 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 hazard: 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 hazardról ([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 hazardja 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 hazard 0,493 volt (95%-os CI: 0,308 – 0,789).

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

Vizsgált populáció	4832 tünettellel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 413
Tünettellel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünettellel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünettellel járó, visszatérő MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünettellel 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 események	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

Vizsgált populáció	8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 131
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 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

Vizsgált populáció	1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő VTE megelőzésére	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 6 vagy 12 hónap N = 602	Placebo 6 vagy 12 hónap N = 594
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 rivaroxabán 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiorinak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg Rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéihez.

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

Vizsgált populáció		3396 beteg folytatta a visszatérő VTE megelőző kezelését	
Terápiás adag	Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1 127	Acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer N = 1 131
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, visszatérő MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	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 események	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 vérzés (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

od: naponta egyszer

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

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

+ rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)

++ 10 mg rivaroxabán naponta egyszer versus acetilszalicilsav 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 öszmortalitás 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.

Gyermekek és serdülők

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekgyógyászati betegeknél

6 nyílt elrendezésű, multicentrikus gyermekgyógyászati vizsgálatban összesen 727 fő, igazolt akut VTE-vel érintett gyermeket vizsgáltak, akik közül 528-an kaptak 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 CVCVTE 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 dózisz 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 nonmajor bleeding, CRNMB) alkotta összetett végpont volt. Mindegyik hatásossági és biztonságossági kimenetelt központilag értékelte 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	Rivaroxaban N=335*	Összehasonlító készítmény N=165*
Recidíváló VTE (elsődleges hatásossági kimenetel)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% – 6,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve tünetmentes állapotromlást mutat	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% CI 1,6% – 7,6%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + a képalkotó eljárás megismételve nem mutat változást	21 (6,3%, 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%, 95% CI 7,3% – 17,4%)
A megismételt képalkotó eljárás normalizálódást mutat	128 (38,2%, 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% – 33,0%)
Összetett: Tünetekkel járó, recidíváló VTE + súlyos vérzés (nettó klinikai előny)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% – 8,4%)
Végzetes vagy nem végzetes pulmonalis embolia	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

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

12. táblázat: Biztonságossági eredmények a fő kezelési időszak végén

	Rivaroxaban N=329*	Összehasonlító készítmény N=162*
Összetett: Súlyos vérzés + CRNMB (elsődleges biztonságossági kimenetel)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% – 5,3%)
Súlyos vérzés	0 (0,0%, 95% CI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%, 95% 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 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 rivaroxabán 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 distalisán történő beadását kerülni kell, mert ez csökkent felszívódást, és ennek következtében csökkent rivaroxabán-expozíciót eredményezhet.

A biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettához hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabánt almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxabán előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxabán dózisokra is érvényesek.

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 V_{ss} értéke hozzávetőlegesen 50 liter.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok a rivaroxabán plazmafehérje-kötődéséről kifejezetten gyermekekre vonatkozóan. 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 függvénnel írható le, amelynek átlaga 82,8 kgos 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 függvénnel írható le, amelynek átlaga 82,8 kgos 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

Nem

Felnőtteknél nem volt klinikailag releváns eltérés a férfi és nő betegek farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően. Feltárási elemzés nem mutatott releváns különbségeket a fiú- és lánygyermekek rivaroxabán-expozícióját illetően.

Idősek

Idős betegekben a fiatal betegeknel 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.

Különféle testtömeg-kategóriák

Felnőtteknél a szélsőségesen alacsony (50 kg alatti) vagy szélsőségesen magas (120 kg feletti) testtömeg csak kis mértékben (kevesebb mint 25%-ban) befolyásolta a rivaroxabán plazmakoncentrációját. 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 megfelelő 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 kontrolcsoport 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 betegeknel 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 betegeknel 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 betegeknel, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.

A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt a rivaroxabán várhatóan nem dializálható. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknel, akiknek a kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc. A rivaroxabán óvatosan alkalmazható olyan betegeknel, 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

Azoknál a betegeknél, akik az akut MVT kezelésére kapnak napi egyszer 20 mg rivaroxabánt, a koncentrációk mértani átlaga (90%-os előrejelzési intervallummal) 2 – 4 órával és körülbelül 24 órával az adag bevétel után (amely durván megfelel az adagolási intervallum maximális és minimális koncentráció-értékeinek) sorrendben 215 (22 – 535) és 32 (6 – 239) mcg/l-nek adódott.

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))

<u>Idő intervallumok</u>							
<u>o.d.</u>	<u>N</u>	<u>12 - < 18 év</u>	<u>N</u>	<u>6 - < 12 év</u>			
<u>2,5 – h után</u>	<u>171</u>	<u>241,5</u> (105 – 484)	<u>24</u>	<u>229,7</u> (91,5 – 777)			
<u>20 – 24 h után</u>	<u>151</u>	<u>20,6</u> (5,69 – 66,5)	<u>24</u>	<u>15,9</u> (3,42 – 45,5)			
<u>b.i.d.</u>	<u>N</u>	<u>6 - < 12 év</u>	<u>N</u>	<u>2 - < 6 év</u>	<u>N</u>	<u>0,5 - < 2 év</u>	
<u>2,5 – h után</u>	<u>36</u>	<u>145,4</u> (46,0 – 343)	<u>38</u>	<u>171,8</u> (70,7 – 438)	<u>2</u>	<u>n.sz.</u>	
<u>10 – 16 h után</u>	<u>33</u>	<u>26,0</u> (7,99 – 94,9)	<u>37</u>	<u>22,2</u> (0,25 – 127)	<u>3</u>	<u>10,7</u> (n.sz.-n.sz.)	
<u>t.i.d.</u>	<u>N</u>	<u>2 - < 6 év</u>	<u>N</u>	<u>Születéstől < 2 év</u>	<u>N</u>	<u>0,5 - < 2 év</u>	<u>N</u>
<u>0,5 – 3 h után</u>	<u>5</u>	<u>164,7</u> (108 – 283)	<u>25</u>	<u>111,2</u> (22,9 – 320)	<u>13</u>	<u>114,3</u> (22,9 – 346)	<u>12</u> <u>108,0</u> (19,2 – 320)
<u>7 – 8 h után</u>	<u>5</u>	<u>33,2</u> (18,7 – 99,7)	<u>23</u>	<u>18,7</u> (10,1 – 36,5)	<u>12</u>	<u>21,4</u> (10,5 – 65,6)	<u>11</u> <u>16,1</u> (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 mp volt, a meredekség pedig 3 – 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők

A 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 farmakodinámiai aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban 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. Patkányokon 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 dózisfüggő növekedését mutatták ki. Nem tapasztaltak célszervre specifikus toxicitásra utaló bizonyítékot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz

Laktóz-monohidrát

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Nátrium-laurilszulfát

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)

Makrogol 3350

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás után: 180 nap.

Porrá tört tablettá

A porrá tört rivaroxabán tablettá 2 órán át stabil vízben és almaszósóban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 30, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 vagy naptáras buboréksomagolásban 14, 28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

30, 98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó, fehér HDPE tartályok fehér átlátszatlan PP csavaros kupakkal, indukciós zárású alumínium alátéttel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

Porrá tört tabletta

A Rivaroxaban Viatrix tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután meggyőződtek arról, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik el. Használat után a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, mert ez csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os tabletta alkalmazása után közvetlenül enterális táplálás szükséges.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/041 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtabletta
EU/1/21/1588/042 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/043 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/044 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/045 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta

EU/1/21/1588/046 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/047 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/048 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/049 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/050 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 90 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/051 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/052 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

EU/1/21/1588/053 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/054 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/060 tartály (HDPE) 30 filmtabletta

EU/1/21/1588/064 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

EU/1/21/1588/056 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtabletta

EU/1/21/1588/057 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta

EU/1/21/1588/058 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmtabletta

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden 15 mg-os filmtabletta 15 mg rivaroxabánt tartalmaz filmtablettánként.

Minden 20 mg-os filmtabletta 20 mg rivaroxabánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Minden 15 mg-os filmtabletta 28,86 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

Minden 20 mg-os filmtabletta 38,48 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Rózsaszín-téglaavörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű filmtabletta (6,4 mm átmérőjű), a tablettá egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „3” jelzéssel.

Vörösesbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű filmtabletta (7,0 mm átmérőjű), a tablettá egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „4” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

A Rivaroxaban Viatris 4 hetes kezelését elindító kezdőcsomagja azon betegek részére szolgál, akik a 22. napot követően napi kétszer 15 mg-ról napi egyszeri 20 mg-ra térnek át (lásd 6.5 pont). Közepes vagy súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a 22. napot követően naponta egyszer 15 mg mellett döntöttek, egyéb, csak a 15 mg-os filmtablettát tartalmazó kiszerelések is elérhetőek (lásd alább az adagolási utasításokat a „Különleges betegcsoportok” részben).

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

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

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) Rivaroxaban Viatris készítményre

Az MVT-vel, PE-vel és az ismétlődés megelőzésére kezelt betegeknél a KVA-kezelést akkor kell abbahagyni és a rivaroxaban-kezelést megkezdni, ha a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) $\leq 2,5$. A KVA-ról Rivaroxaban Viatris készítményre történő átállításkor a betegeknél tévesen emelkedett INR-értéket lehet mérni a Rivaroxaban Viatris bevétele után. Az INR nem alkalmas a Rivaroxaban Viatris antikoaguláns aktivitásának mérésére, ezért nem szabad alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Átállás Rivaroxaban Viatris készítményről K-vitamin-antagonistára (KVA)

A Rivaroxaban Viatris készítményről KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadástáplálás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadástáplálást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a Rivaroxaban Viatris hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Rivaroxaban Viatris készítményről KVA-ra átálló betegeknél a Rivaroxaban Viatris készítményt 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 Viatris készítményt és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Rivaroxaban Viatris bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Rivaroxaban Viatris bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a(z) Rivaroxaban szedését, akkor az INR-vizsgálat az utolsó adag bevitelét követő 24 óra után biztonságosan végezhető (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Átállás parenterális antikoagulánsról Rivaroxaban Viatris készítményre

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknek a parenterális antikoaguláns adagolását abba kell hagyni, és a Rivaroxaban Viatris-kezelést 0 – 2 órával az előtt 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 Viatris készítményről parenterális antikoagulánsra

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 – 29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott klinikai adatok azt jelzik, hogy a rivaroxaban plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Rivaroxaban Viatris készítményt az ilyen betegeknek óvatosan kell alkalmazni. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknek, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

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

Májkárosodás

A Rivaroxaban Viatris ellenjavallt olyan betegeknek, 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).

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testtömeg

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Nem

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris-kezelést elindító kezdőcsomag nem használható 0 - 18 év közötti gyermekeknek, ugyanis kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték, és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

Az alkalmazás módja

A Rivaroxaban Viatris szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezéssel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Porrá tört tabletta

Azoknak a betegeknek, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Rivaroxaban Viatriis tabletta közvetlenül a bevétel előtt porrá is törhető, és vízzel vagy almapürével keverve szájon át beadható. A porrá tört Rivaroxaban Viatriis 15 mg vagy 20 mg filmtabletta beadása után azonnal enterális táplálásnak kell követnie (lásd 5.2 pont).

A porrá tört Rivaroxaban Viatriis tablettát gyomorszondán keresztül is be lehet adni (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet jelentős kockázatúnak tartanak súlyos vérzés szempontjából. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus 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 heparin (enoxaparin, dalteparin stb.), heparin derivátumok (fondaparinux stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán etexilát, apixabán stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség, beleértve a Child-Pugh B és C stádiumú 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 Viatriis készítményt szedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a vérzés jeleinek észlelése érdekében. Emelkedett vérzési kockázattal járó állapotok esetén ajánlott óvatosan alkalmazni. A Rivaroxaban Viatriis 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) 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 szövödmények 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 a vérzés forrását meg 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).

Vesekárosodás

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

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A Rivaroxaban Viatriis 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 a rivaroxabán plazmakoncentrációját (átlagosan 2,6-szeresére), ami fokozott vérzési kockázathoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg a vérárvadást befolyásoló egyéb gyógyszereket szed, ilyenek a nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), acetilszalicilsav (ASA) 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 hipertónia
- 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 malignus betegségben szenvedő betegeknél egyaránt magasabb a vérzés és a trombózis kockázata is. Az antitrombotikus kezelésből származó egyéni haszon és az aktív daganatos betegségben szenvedő betegek vérzéses kockázatát a daganat lokalizációjának, az antineoplasztikus kezelésnek és a betegség stádiumának függvényében kell mérlegelni. A gasztrointesztinális és az urogenitális rendszer daganatai esetén magasabb a rivaroxabán kezelés alatti vérzés kockázata.

A rivaroxabán használata kontraindikált azon malignus betegségben szenvedő betegek esetén, akiknél magas a vérzés kockázata (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 Viatriis biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták műbillentyűvel élő betegeknél, ezért nincs adat annak alátámasztására, hogy a Rivaroxaban Viatriis megfelelő vérárvadásgátlást biztosít ebben a betegcsoportban. A Rivaroxaban Viatriis-kezelés ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

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

Hemodinamikailag instabil PE betegek, vagy olyan betegek, akiknél thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia szükséges.

A Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközei beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális haszon és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében. Ezekben az esetekben nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat 15 mg vagy 20 mg rivaroxaban alkalmazásával kapcsolatban.

A rivaroxaban és a 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.

Az epidurális katéter eltávolítására vonatkozó ajánlás az általános farmakokinetikai jellemzőkön alapul, és a felezési idő kétszeresénél javasolt, vagyis a rivaroxaban utolsó alkalmazása után legalább 18 órának kell eltelnie fiatal betegek, és legalább 26 órának kell eltelnie idős betegek esetében (lásd 5.2 pont). A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell eltelnie a rivaroxaban következő adagjának alkalmazása előtt.

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

Adagolási ajánlások invazív és műtéti beavatkozások előtt és után

Amennyiben invazív vagy műtéti beavatkozás szükséges, a Rivaroxaban Viatrix 15 mg/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 Viatrix 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 necrolyst 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, mucosalis laesiókkal járó túlérzékenységi reakció első megjelenésekor abba kell hagyni!

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A Rivaroxaban Viatrix laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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 Viatrix alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol típusú antimikotikum, pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek a 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. (Veseelégtelenségben 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 veseelégtelenségben 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 veseelégtelenségben 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 veseelégtelenség 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 betegeknél. (Veseelégtelenségben szenvedő betegekkel kapcsolatban 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, aPTT). 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-k / thrombocytaaggregáció-gátlók

A vérzési idő nem nyúlt meg klinikailag jelentős mértékben rivaroxabán (15 mg) és 500 mg naproxen 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 thrombocytaaggregációval, a P-szelektin vagy a GPIIb/IIIa-receptor szintekkel.

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

SSRI-k/SNRI-k

Mint más antikoagulánsok esetén, SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor fokozott vérzési kockázat állhat fenn a betegeknél ezeknek a gyógyszereknek a thrombocytákra gyakorolt, leírt hatása miatt. A 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 K-vitamin antagonist (KVA) warfarinról (INR: 2,0 – 3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0 – 3,0) való átálláskor 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 faktor aktivitás, a PiAI és a HepTest alkalmazható, mivel ezeket a próbákat nem befolyásolja a warfarin. A warfarin utolsó adagja utáni negyedik napon minden próba (ideértve a PI, aPTI, az anti-Xa faktor aktivitás és az ETP) kizárólag a 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 interakciókat.

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 lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktorokkal 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták.

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

Összességében tizenkilenc III. fázisú vizsgálatban 69 608 felnőtt, illetve kettő II. fázisú és kettő III. fázisú vizsgálatban 488 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

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

hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően		mely hasonló az MVT miatt napi egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	
A stroke és a 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 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

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
Vénás thromboembolisatio (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
Vénás thromboembolisatio 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
A stroke és a systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegévenként 28	100 betegévenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS) 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 felnőtteknél és gyermekgyógyászati betegeknél a rivaroxabánnal 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatal követő alkalmazás* során jelentett, 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 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				
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 alkalikusfoszfatáz- szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (az ALT 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	Haemarthros	Izomvérzés		A vérzés következtében kialakuló kompartment szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Húgyúti vérzés (beleértve a haematuriát és a menorrhagiát is) ^B , vesekárosodás (beleértve a vér kreatinin- és karbamidszintjének emelkedését)				Veseelégtelenség / akut veseelégtelenség , amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki; Antikoagulánsok következtében összefüggő nephropathia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				

Láz ^A , Perifériás oedema, Csökkent általános erőnlét és energia (beleértve a fáradtságot, astheniát is)	Rossz közérzet (beleértve a gyengeséget is)	Lokalizált oedema ^A		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
	Emelkedett LDH- szint ^A , emelkedett 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, sebváladozás ^A		Vascularis pseudoaneurysma ^C		

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

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a Rivaroxaban Viatrix 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 hipertóniában szenvedő és/vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont „Vérzés kockázata”). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkezhetnek. Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.

A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget vagy az antikoagulánsokkal összefüggő nephropathiat jelentették a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel 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 Túlادagolás

Ritka esetekben legfeljebb 1960 mg-mal történő túlادagolásról számoltak be. Túlادagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövódmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakasz). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy a feletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxabán esetében nem számítanak 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 túlادagolása esetén aktív orvosi szén alkalmazása mérlegelhető a gyógyszer felszívódásának csökkentésére.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövódmény 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, az Xa-faktor inhibitorok 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 befolyásolják a rivaroxabán antikoaguláns hatását. A rivaroxabánt kapó egyénknél korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a tranexánsavval, és nincsenek tapasztalatok az aminokapronsavval és az aprotininnel kapcsolatban. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum-dezmopresszin 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, Xa faktor direkt inhibitorai, ATC kód: B01AF01

Hatásmechanizmus

A rivaroxabán a Xa faktor nagy szelektivitású közvetlen inhibitora, amely 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 rivaroxbant szedő betegeknél a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2 – 4 órával a tabletta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 17 és 32 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén 15 és 30 mp között változott. A minimális szintnél (8 – 16 órával a tabletta bevétele után) az 5/95 percentilis értéke naponta kétszer alkalmazott 15 mg rivaroxabán esetén 14 és 24 mp között változott, míg a naponta egyszer alkalmazott 20 mg rivaroxabán esetén (18 – 30 órával a tabletta bevétele után) 13 és 20 mp között változott.

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

Egy egészséges felnőttekkel ($n = 22$) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a 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 IU/kg) 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 thromboplastin idő (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

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 Chance), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT kezelését és a recidíváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ban szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatot végző 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 kezelést 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 PI / INR-értékeket.

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197, MVT-ban vagy PE-ban szenvedő betegnél értékelték a recidíváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban részt vevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejeztek egy VTE 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 randomizálásának 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 4. 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 VTE 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.

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

Vizsgált populáció	3449, tünetekkel járó, akut MVT-ban szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1 718
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 5. 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 ([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).

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

Vizsgált populáció	4832 tünetekkel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2 413
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 6. táblázat).

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

Vizsgált populáció	8281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4 131
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 7. 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.

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

Vizsgált populáció	1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő VTE megelőzésére	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxaban ^{a)} 6 vagy 12 hónap N = 602	Placebo 6 vagy 12 hónap N = 594
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő 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 események	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 8. táblázat) az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a rivaroxabán 20 mg és 10 mg egyaránt szuperiorinak bizonyult a 100 mg acetilszalicilsavhoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében a naponta egyszer adott 20 mg, illetve 10 mg Rivaroxabannal kezelt betegek adatai hasonlóak voltak a 100 mg acetilszalicilsavval kezeltkéihez.

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

Vizsgált populáció		3396 beteg folytatta a visszatérő VTE megelőző kezelését	
Terápiás adag	Rivaroxaban 20 mg naponta egyszer N = 1 107	Rivaroxaban 10 mg naponta egyszer N = 1 127	Acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer N = 1 131
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, visszatérő MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0 (0,0%)	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 események	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 vérzés (nettó klinikai előny)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)
---	------------------------	-------------------------	-----------

od: naponta egyszer

* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)

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

+ rivaroxabán 20 mg naponta egyszer versus Acetilszalicilsav 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p=0,0009$ (névleges érték)

++ 10 mg rivaroxabán naponta egyszer versus acetilszalicilsav 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.

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 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

A Rivaroxaban Viatrix-kezelést elindító kezdőcsomagot kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték, és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

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 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 biohasznosulás (AUC és C_{max}) az egész tablettához hasonló volt, amikor 20 mg rivaroxabánt almapürében elkevert porrá tört tabletta formájában, szájon át adtak be, illetve amikor vízben szuszpendálva, gyomorszondán át alkalmazták, és utána folyékony táplálékot adtak. A rivaroxabán előre kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg az alacsonyabb rivaroxabán dózisokra is érvényesek.

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

Az alkalmazott 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.

Különleges betegcsoportok

Nem

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.

Különféle 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 kontrollesoport 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).

Vesekárosodás

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 a 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).

Betegektől származó farmakokinetikai adatok

Azoknál a betegeknél, akik az akut MVT kezelésére kapnak napi egyszer 20 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 215 (22 – 535) és 32 (6 – 239) mcg/l-nek adódott.

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 mp volt, a meredekség pedig 3 – 4 mp/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevetettek az egészséges alanyok körében kapott adatokkal.

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris-kezelést elindító kezdőcsomagot kifejezetten felnőtt betegek kezelésére tervezték, és nem alkalmas gyermekgyógyászati betegek kezelésére.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxaban fokozott farmakodinámiai aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányokban 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 rivaroxaban hatásmechanizmusával összefüggő reprodukzív 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. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus dózis mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdoboz

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Nátrium-laurilszulfát
Magnézium-sztearát

Filmdoboz

Poli(vinil-alkohol)
Makrogol 3350
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdoboz

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz
Nátrium-laurilszulfát
Magnézium-sztearát

Filmdoboz

Poli(vinil-alkohol)
Makrogol 3350
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxaban tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kezelést elindító kezdőcsomag a kezelés első 4 hetéhez:

49 filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás

A külső doboz egy 42 db 15 mg-os filmtablettát tartalmazó dobozt (három, egyenként 14 db 15 mg-os tablettát tartalmazó buboréksomagolás nap és hold szimbólummal) és egy 7 db 20 mg-os filmtablettát tartalmazó dobozt (egy 7 db 20 mg-os tablettát tartalmazó, 22 – 28. napos jelöléssel ellátott buboréksomagolás) tartalmaz.

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

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

Porrá tört tabletta

A Rivaroxaban Viatris tabletta porrá törhető és 50 ml vízben szuszpendálható, majd a szuszpenziót be lehet adni nasogastricus szondán vagy tápláló gyomorszondán át, miután meggyőződtek arról, hogy a szonda vége a gyomorban helyezkedik el. Használat után a szondát át kell öblíteni vízzel. A rivaroxaban felszívódása a hatóanyag felszabadulásának helyétől függ, ezért a rivaroxaban beadását a gyomor utáni bélszakaszba el kell kerülni, mert ez csökkent felszívódáshoz, következésképpen pedig csökkent hatóanyag expozícióhoz vezethet. A 15 mg-os vagy 20 mg-os tabletta alkalmazása után közvetlenül enterális táplálás szükséges.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU1/21/1588/055 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) Kezdő csomag: 49 filmtabletta (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Németország

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.,
Komárom,
H-2900,
Magyarország

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Czechia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden, rivaroxabánt várhatóan felíró orvos számára biztosítania kell oktatási anyagot a bevezetés előtt. Az oktatási anyag célja felhívni a figyelmet a rivaroxabán-kezelés alatti lehetséges vérzési kockázatra, és segítséget nyújtani ennek a kockázatnak a kezeléséhez. Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Felírási tájékoztató gyógyszerrendeléshez
- Betegeknek szóló figyelmeztető kártya [a III. melléklet része]

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal a tájékoztató anyag hazájukban történő terjesztésének megkezdése előtt a Felírási tájékoztató tartalmát és formáját, valamint 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 rivaroxabánra történő kezelés átállításáról
- A 15 mg és a 20 mg tabletta étellel való bevitelének szükségessége
- Túladagolás esetén szükséges intézkedések
- Koagulációs tesztek használata és magyarázata
- Mindegyik beteget el kell látni a következő információkkal:
 - Melyek a vérzésre utaló jelek vagy tünetek és mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni
 - A kezelés pontos betartásának fontossága
 - A 15 mg és a 20 mg tabletta beviteléhez étel szükséges
 - Lényeges, hogy a betegek mindig vigyék magukkal a betegnek szóló figyelmeztető kártyát, amely minden csomagnak a része
 - Szükséges, hogy műtét vagy invazív beavatkozás előtt a beteg tájékoztassa az egészségügyi szakembereket arról, hogy rivaroxabánt szed.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítson továbbá betegeknek szóló figyelmeztető kártyát a készítmény minden kiszerezésében, amelynek a szövegét a III. melléklet tartalmazza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

2,5 mg rivaroxabán filmdobozként.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

10 filmdoboz
28 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
100 filmdoboz
196 filmdoboz
28 × 1 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
56 × 1 filmdoboz
60 × 1 filmdoboz
90 × 1 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/001 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 filmtabletta
EU/1/21/1588/002 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/003 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 56 filmtabletta
EU/1/21/1588/004 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 60 filmtabletta
EU/1/21/1588/005 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/006 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 196 filmtabletta

EU/1/21/1588/007 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/008 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/009 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 56 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/010 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 60 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/011 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 90 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

2,5 mg rivaroxabán filmdobozként.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

98 filmdoboz
100 filmdoboz
196 filmdoboz
250 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/012 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/013 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/014 tartály (HDPE) 196 filmtabletta
EU/1/21/1588/061 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 10 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

10 mg rivaroxabán filmdobozként..

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

5 filmdoboz
10 filmdoboz
30 filmdoboz
100 filmdoboz
10 × 1 filmdoboz
28 × 1 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
50 × 1 filmdoboz
98 × 1 filmdoboz
100 x 1 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/015 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 filmtabletta
EU/1/21/1588/016 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/017 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/065 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 5 filmtabletta

EU/1/21/1588/018 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 10 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/019 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/020 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/021 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/022 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/023 buborécsomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rivaroxaban Viatris 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rivaroxaban Viatrix 10 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

10 mg rivaroxabán filmdobozként.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

98 filmdoboz
100 filmdoboz
250 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/024 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/025 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/062 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rivaroxaban Viatis 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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

15 mg rivaroxabán filmdobozként..

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
42 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz
14 × 1 filmdoboz
28 × 1 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
42 × 1 filmdoboz
50 × 1 filmdoboz
98 × 1 filmdoboz
100 × 1 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/026 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtabletta
EU/1/21/1588/027 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/028 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/029 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 42 filmtabletta
EU/1/21/1588/030 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/031 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta

EU/1/21/1588/032 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/033 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/034 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/035 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 42 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/036 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/037 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/038 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viatris 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

15 mg rivaroxabán filmdobozként..

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz
250 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/039 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/040 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/059 tartály (HDPE) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/063 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viatriis 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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmdoboz
rivaroxaban

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

20 mg rivaroxaban filmdobozként..

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz
14 × 1 filmdoboz
28 × 1 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
50 × 1 filmdoboz
90 × 1 filmdoboz
98 × 1 filmdoboz
100 × 1 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/041 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtabletta
EU/1/21/1588/042 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/043 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/044 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/045 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 filmtabletta

EU/1/21/1588/046 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/047 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/048 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 30 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/049 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 50 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/050 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 90 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/051 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)
EU/1/21/1588/052 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 100 x 1 filmtabletta (adagonként perforált)

EU/1/21/1588/056 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 14 filmtabletta
EU/1/21/1588/057 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 28 filmtabletta
EU/1/21/1588/058 naptár buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) 98 filmtabletta

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viatris 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A 20 MG 14 TABLETTÁT TARTALMAZÓ (1 X 14, 2 X 14 VAGY 7 X 14) NAPTÁRAS
BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmdoboz
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

20 mg rivaroxabán filmdobozként..

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz
250 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/053 tartály (HDPE) 98 filmtabletta
EU/1/21/1588/054 tartály (HDPE) 100 filmtabletta
EU/1/21/1588/060 tartály (HDPE) 30 filmtabletta
EU/1/21/1588/064 tartály (HDPE) 250 filmtabletta

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG KÜLSŐ DOBOZA (42 DB 15 MG-OS
FILMTABLETTA ÉS 7 DB 20 MG-OS FILMTABLETTA) (BELEÉRTVE A BLUE BOX-OT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 15 mg
Rivaroxaban Viatris 20 mg

filmtabletta
rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az 1., 2., és 3. heti rózsaszín-téglavörös színű filmtabletták 15 mg rivaroxabánt tartalmaznak.
A 4. heti vörösesbarna színű filmtabletták 20 mg rivaroxabánt tartalmaznak.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

49 db filmtabletta
42 db 15 mg-os tabletták
7 db 20 mg-os tabletták

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

Kezelést Elindító Kezdőcsomag

Ez a kezdőcsomag csak a terápia első 4 hetében használható.

1 – 21. napon (1., 2. És 3. hét): 1 db 15 mg-os tabletták naponta kétszer (egy 15 mg-os tabletták reggel és egy este), étellel együtt adagolva.
A 22. napot követően (4. hét): 1 db 20 mg-os tabletták naponta egyszer (mindennap azonos időben bevéve), étellel együtt adagolva.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/055 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) Kezdő csomag: 49 filmtabletta (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viartis 15 mg
Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

15 mg-os TABLETTÁK DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatriis 15 mg filmtabletta

rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Az 1., 2., és 3. heti rózsaszín-téglaavörös színű filmtabletták 15 mg rivaroxabánt tartalmaznak.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

42 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

1., 2., 3. hét

Ez a kezdőcsomag csak a terápia első 4 hetében használható.

1 – 21. napon: 1 db 15 mg-os tablettát naponta kétszer (egy 15 mg-os tablettát reggel és egy este), étellel együtt adagolva.

A terápia fenntarthatósága érdekében keresse fel kezelőorvosát.

Étellel kell bevenni.

A kezelés kezdetén

A kezelés megkezdésének időpontja:

1., 2., 3. HÉT

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1588/055 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) Kezdő csomag: 49 filmtabletta (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rivaroxaban Viartis 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg-os TABLETTÁK DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdoboz

rivaroxabán

2. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A 4. heti vörösesbarna színű filmdoboz 20 mg rivaroxabánt tartalmaz.

3. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

7 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazás.

4. hét
Ez a kezdőcsomag csak a terápia első 4 hetében használható.

A 22. naptól kezdődően: 1 db 20 mg-os tabletta naponta egyszer (mindennap azonos időben bevéve), étellel együtt adagolva.

A terápia fenntarthatósága érdekében keresse fel kezelőorvosát.
Ételrel kell bevenni.

Dózisváltás
Dózisváltás dátuma:
WEEK 4.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/ 1/21/1588/055 buboréksomagolás (PVC/PVdC/alu) Kezdő csomag: 49 filmtabletta (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rivaroxaban Viatris 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (42 DB 15 MG-OS
FILMTABLETTA)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatrix 15 mg tabletta
rivaroxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatrix Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hé
Ke
Sze
Csü
Pé
Szo
Vas

Nap szimbólum
Hold szimbólum

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A KEZELÉST ELINDÍTÓ KEZDŐCSOMAG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA (7 DB 20 MG-OS
FILMTABLETTA)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletta

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

22., 23., 24., 25., 26., 27., 28. nap

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA

Figyelmeztető betegkártya
Viatris Limited

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Viatris 10 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Viatris 15 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)
Rivaroxaban Viatris 20 mg (jelölőnégyzet a rendelt adag bejelölésére)

♦ Mindig tartsa magánál ezt a kártyát!

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

Antikoaguláns kezelés alatt állok Rivaroxaban Viatris (rivaroxabán) készítménnyel

Név:

Lakcím:

Születési idő:

Testsúly:

Egyéb gyógyszerek / betegségek:

Vészhelyzet esetén, kérem, értesítse:

Orvos neve:

Orvos telefonszáma:

Orvos pecsétje:

Kérem, értesítse még:

Név:

Telefon:

Kapcsolata a beteggel:

Információ egészségügyi szakemberek számára:

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

Mit kell tudnom a Rivaroxaban Viatris készítményről?

- ♦ A Rivaroxaban Viatris hígítja a vért, ami megelőzi a veszélyes vérrögök kialakulását.
- ♦ A Rivaroxaban Viatris készítményt pontosan a kezelőorvosa által felírtak szerint kell bevenni. A vérrögök kialakulásával szembeni optimális védelem érdekében **soha ne hagyjon ki egyetlen adagot sem**.

Nem szabad abbahagynia a Rivaroxaban Viatris szedését anélkül, hogy ezt megbeszélne kezelőorvosával, mivel a vérrögök kialakulásának kockázata megemelkedhet.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint a Rivaroxaban Viatris alkalmazása előtt kezdeni tervezett bármilyen egyéb gyógyszerről.

Minden műtét vagy invazív beavatkozás előtt feltétlenül tájékoztassa az egészségügyi szakembereket arról, hogy Rivaroxaban Viatris készítményt szed.

Mikor kell tanácsot kérnem egészségügyi szakembertől?

Amikor a Rivaroxaban Viatris készítményhez hasonló vérhígítót szed, fontos ismernie annak lehetséges mellékhatásait. A leggyakoribb mellékhatás a vérzés. Ha tudja, hogy Önnél fennáll a vérzés kockázata, ne kezdje el a Rivaroxaban Viatris 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, orrvérzések, ínyvérzések, sebvérzések, amelyek elállításához hosszú idő szükséges,

- ◆ a szokásosnál bővebb menstruációs vérzés vagy hüvelyi vérzés,
- ◆ vér a vizeletében, amely rózsaszín vagy barna színű lehet, piros vagy fekete széklet,
- ◆ vér felköhögése vagy vérhányás, illetve kávézacchoz hasonló anyag hányása.

Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Viatris-t?

- ◆ Az optimális védelem biztosítása érdekében a Rivaroxaban Viatris
 - 2,5 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni
 - 10 mg tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni
 - 15 mg tablettát étellel kell bevenni
 - 20 mg tablettát étellel kell bevenni

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmdoboz rivaroxabán

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

FONTOS: A Rivaroxaban Viatris csomagolás tartalmaz egy betegfigyelmeztető kártyát, amely fontos biztonsági információkat tartalmaz. Ezt a kártyát mindig tartsa magánál.

A betegtájékoztató tartalma

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

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

Ön azért kapott Rivaroxaban Viatris készítményt,

- mert Önél akut koronária szindrómát diagnosztizáltak (olyan tünetegyüttes, amely magában foglalja a szívrohamot és az instabil anginát, amely egy súlyos mellkasi fájdalom), és bizonyos, a szívre vonatkozó érvizsgálatok eredményei magasabb értéket mutattak. A Rivaroxaban Viatris felnőtteknél csökkenti az újabb szívroham előfordulását, illetve csökkenti a valamilyen szív- vagy érrendszeri betegség következtében történő halálozás kockázatát. A Rivaroxaban Viatris készítményt nem önmagában fogják adni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy az alábbiak közül melyiket kell még szednie:
 - acetilszalicilsav vagy
 - acetilszalicilsav klopidoგრелл vagy tiklopidinnel.

vagy

- mert Önél magas vérrögzöpzödesi kockázatot diagnosztizáltak szívkoszorúér- vagy tüneteket okozó perifériás artériás betegség miatt.
A Rivaroxaban Viatris felnőtteknél csökkenti a vérrögök kialakulásának (aterotrombotikus események) kockázatát.
A Rivaroxaban Viatris készítményt nem önmagában fogják adni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy még acetilszalicilsavat is szednie kell.

Bizonyos esetekben, ha a Rivaroxaban Viatris-t a véráramlás helyreállítása érdekében a láb egy beszűkült vagy elzáródott artériájának megnyitását célzó eljárást követően kapja, a kezelőorvosa klopidoგრелт is felírhat Önnek, amelyet az acetilszalicilsav mellett, rövid ideig szintén szednie kell.

A Rivaroxaban Viatris a rivaroxabán nevű hatóanyagot tartalmazza, és a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Viatris szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt

- 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 (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Önnek akut koronária szindrómája van, és korábban már fellépett Önnél agyvérzés vagy vérrög volt az agyában (szélütés)
- ha Önnek szívkoszorúér vagy perifériás artériás betegsége van, és korábban agyvérzéssel járó sztrókon esett át, vagy az agy mély szöveteit vérrel ellátó kis artériák elzáródása (lakunáris sztrók) fordult elő Önnél vagy a megelőző egy hónapban agyi vérrögeképződés (isémias, nem lakunáris sztrók) lépett fel Önnél.
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Viatris filmtablettát nem szabad bizonyos más, a vér alvadását gátló gyógyszerekkel, mint például prazugrellel vagy ticagrelorral együtt szedni, kivéve az acetilszalicilsavat és a klopidoogrelt/tiklopidint.

A Rivaroxaban Viatris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
 - súlyos vesebetegség, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
 - ha Ön más gyógyszereket használ a véralvadás megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris” c. részt)
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, illetve a gyomor-bél rendszerben, vagy a húgyúti és nemi szervek rendszerben lévő tumorok
 - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia),
 - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés,
 - 75 évesnél idősebb
 - testtömege 60 kg-nál kevesebb,
 - koszorúér-betegsége van súlyos tünetekkel járó szívelégtelenséggel,
- ha Önnek műbillentyű van a szívében,

- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásának kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Viatris szedésének megkezdése előtt.

Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt ezzel a gyógyszerrel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Ha Önnek műtéten kell átesnie:

Nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Viatris készítményt 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 (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Viatris tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
 - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tablettát nem javasolt 18 év alatti személyek esetében. A gyógyszer gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**
 - néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
 - ketokonazol tablettát (Cushing-szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
 - néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
 - néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
 - egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol, a prazugrel és a tikagrelor (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot)
 - gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
 - dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
 - depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Viatris szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Viatris hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Rivaroxaban Viatris készítménnyel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

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

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Viatris-t?

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

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 2,5 mg-os tablettá. A Rivaroxaban Viatris készítményt minden nap, lehetőleg azonos időben vegye be (például egy tablettát reggel, egyet este). Ezt a gyógyszert étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Viatris bevitelének egyéb lehetőségeiről. A tablettát összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető.

Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

A Rivaroxaban Viatris készítményt nem önmagában fogják adni.

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy még acetilszalicilsavat is szednie kell. Amennyiben akut koronária szindróma után kapja a Rivaroxaban Viatris készítményt, kezelőorvosa arról tájékoztathatja, hogy még klopidoგრелт vagy tiklopidint is szednie kell.

Amennyiben a Rivaroxaban Viatris-t a véráramlás helyreállítása érdekében a láb egy beszűkült vagy elzáródott artériájának megnyitását célzó eljárást követően kapja, a kezelőorvosa klopidoგრелт is felírhat Önnek, amelyet az acetilszalicilsav mellett, rövid ideig szintén szednie kell.

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy ezekből mennyit kell szednie (általában naponta 75 – 100 mg acetilszalicilsavat vagy naponta 75 – 100 mg acetilszalicilsavat és naponta 75 mg klopidoგრелт vagy a tiklopidin szabályos napi adagját).

Mikor kell elkezdeni a Rivaroxaban Viatris szedését?

Akut koronária szindróma után a Rivaroxaban Viatris készítménnyel végzett kezelést az akut koronária szindróma stabilizálását követően, amilyen hamar csak lehet, de leghamarabb a kórházi felvételt követő 24 óra elteltével, illetve akkor kell megkezdeni, amikor a parenterálisan (injekción keresztül) alkalmazott véralvadásgátló kezelést egyébként is leállítanák. Amennyiben Önnél szívkoszorúér- vagy perifériás artériás betegséget diagnosztizáltak, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy mikor kell megkezdenie a Rivaroxaban Viatris-kezelést. A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Viatris készítményt vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Viatris tablettát vett be! Túl sok Rivaroxaban Viatris bevétele növeli a vérzés kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Viatris készítményt

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Ha kimaradt egy adag, akkor a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Viatris szedését vagy beadását

A Rivaroxaban Viatris készítményt rendszeresen szedje és mindaddig, amíg a kezelőorvosa felírja Önnek.

Ne hagyja abba a Rivaroxaban Viatris szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné. Ha abbahagyja ennek a gyógyszernek a szedését, akkor emelkedhet egy újabb szívroham fellépésének vagy a szélütésnek a kockázata, továbbá emelkedhet annak a kockázata is, hogy Ön valamilyen szív- vagy érrendszeri betegség következtében hal meg.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Rivaroxaban Viatris is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amelycsökkenti a vérrögök kialakulását, a Rivaroxaban Viatris is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

- **Vérzésre utaló jelek**
 - agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség. Komoly orvosi vészhelyzet. Azonnal forduljon orvoshoz!)
 - elhúzódó vagy jelentős vérzés
 - túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectoris.Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi Önt, vagy változtat a kezelésein.
- **Súlyos bőrreakciókra utaló jelek**
 - terjedő, súlyos bőrkiütést, hólyagokat vagy a nyálkahártyák elváltozásait például a szájban vagy a szemekben (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)!
 - 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 reakciókra utaló jelek**
 - az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.
- Ezen 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
- bevérvés a szemben (beleértve a szemfehérjékből történő vérzést)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérvés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger vagy hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés, ájulás
- kiütés, bőrvizketés
- 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)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejt elemek a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről 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 Rivaroxaban Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxaban tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Viatris?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxaban. 2,5 mg rivaroxaban filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, hipromellóz, nátrium-laurilszulfát, sárga vas-oxid [E172], magnézium-sztearát. Lásd 2. pont „A Rivaroxaban Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz”.
A tabletta filmbevonata: poli(vinil-alkohol), makrogol (3350), talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Rivaroxaban Viatris készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmtabletta (tabletta) világossárga-sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletta (5,4 mm átmérőjű), a tabletta egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „1” jelzéssel.

Az alábbi csomagolásokban kerülnek forgalomba:

- 10, 28, 56, 60, 100 vagy 196 filmtablettát tartalmazó dobozokban, buboréksomagolásban vagy
- 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 vagy 90 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban vagy
- 98, 100, 196 vagy 250 filmtablettát tartalmazó tartályokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Németország

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1.,
Komárom,
H-2900,
Magyarország

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Czechia

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

België / Belgique / Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg / Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique / Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z. o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40,372,579,000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:

<http://www.ema.europa.eu>

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmdoboz 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 tünetei az Önéihez 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.

FONTOS: A Rivaroxaban Viatris csomagolás tartalmaz egy betegfigyelmeztető kártyát, amely fontos biztonsági információkat tartalmaz. Ezt a kártyát mindig tartsa magánál.

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Rivaroxaban Viatris hatóanyaga a rivaroxabán és felnőtteknél alkalmazzák

- a vénákban történő vérrögződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis műtétet követően. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek ezt a gyógyszert, mert a műtét után Ön a vérrögződés szempontjából fokozott kockázatnak van kitéve.
- a lábszár vérereiben kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő vérereiben kialakuló vérrögök (tüdőembolia) kezelésére és a lábszáron és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

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

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Viatris szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt

- 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 (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet

- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Viatris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- 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 (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris” c. részt)
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, illetve gyomor-bél rendszerben, vagy a húgyúti és nemi szervek rendszerében lévő daganat esetén,
 - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia),
 - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés,
- ha Önnek műbillentyű van a szívében,
- ha 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 műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris készítményt 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 (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Viatris készítményt pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta
 - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletta nem javasolt 18 év alatti személyek esetében. A gyógyszer gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő információ.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
- ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
- néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
- néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
- egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol)
- gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
- dronedarone, 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 Viatrix szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Viatrix hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Viatrix készítményt, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 Viatrix laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

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

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Viatrix-t?

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

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

- A vénákban történő vérrögzépződés megelőzésére csípő- vagy térdprotézis műtétet követően A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 10 mg-os Rivaroxaban Viatriis tabletta.
- A lábszár vénáiban kialakult vérrögök kezelésére és a tüdő ereiben kialakult vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére A vérrög legalább 6 hónapos kezelése után a készítmény ajánlott adagja vagy naponta egyszer egy 10 mg-os tabletta vagy naponta egyszer egy 20 mg-os tabletta. Kezelőorvosa naponta egyszer 10 mg Rivaroxaban Viatriis készítményt rendelt Önnek.

A tablettát lehetőleg vízzel kell lenyelni.

A Rivaroxaban Viatriis készítményt étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Viatriis bevitelének egyéb lehetőségeiről. A tabletta összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető.

Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Viatriis tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mikor kell szedni vagy beadni a Rivaroxaban Viatriis készítményt?

Naponta egy tablettát kell bevenni, amíg a kezelőorvosa a tabletta szedésének abbahagyására nem utasítja.

A tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.

A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

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

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

Nagy csípőízületi műtét esetén a tablettát általában 5 hétig kell szedni.

Nagy térdízületi műtét esetén a tablettát általában 2 hétig kell szedni.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Viatriis készítményt vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Viatriis tablettát vett be! Túl sok Rivaroxaban Viatriis bevétele növeli a vérzés kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Viatriis készítményt

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

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Viatriis szedését vagy beadását

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

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amelycsökkenti a vérrögök kialakulását, a Rivaroxaban Viatriis is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

- **Vérzésre utaló jelek**

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
- Komoly orvosi vészhelyzet. Azonnal forduljon orvoshoz!)
- elhúzódó vagy jelentős vérzés
- túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectoris.

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)!
- 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 reakciókra utaló jelek**

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

Ezen 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)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felkőhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtégi sebből
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger vagy hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés, ájulás
- kiütés, bőrviszketés
- vérvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejtsejtes elemek a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezkék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság

- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxabán tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Viatris?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxabán. 10 mg rivaroxabán filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, hipromellóz, nátrium-laurilszulfát, magnézium-sztearát. Lásd 2. pont „A Rivaroxaban Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz”.

A tabletta filmbevonata: makrogol (3350), poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Rivaroxaban Viatris készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Viatris 10 mg filmtabletta (tabletta) halvány rózsaszín-rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletta (5,4 mm átmérőjű), a tabletta egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „2” jelzéssel.

Az alábbi csomagolásokban kerülnek forgalomba:

- 5, 10, 30 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, buboréksomagolásban, vagy
- 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban vagy
- 98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Németország

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom,
H-2900,
Magyarország

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Czechia

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

België / Belgique / Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg / Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique / Belgien)

Česká republika
Viatrix CZ.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország
Viatrix Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge
Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich
Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Viatrix Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska
Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România
BGP Products SRL
Tel: +40,372,579,000

Ireland
Viatrix Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Slovenija
Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika
Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia
Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland
Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatrix AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdoboz

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdoboz

rivaroxabán

Mielőtt elkezdheti 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 tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

FONTOS: A Rivaroxaban Viatris csomagolás tartalmaz egy betegfigyelmeztető kártyát, amely fontos biztonsági információkat tartalmaz. Ezt a kártyát mindig tartsa magánál.

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Rivaroxaban Viatris hatóanyaga a rivaroxabán és felnőtteknél alkalmazzák

- a vérrögzépződés megelőzésére az agyban (szélütés) és a szervezet más ereiben, abban az esetben, ha Önnek egy bizonyos típusú szívritmuszavara van, amelyet nem billentyű eredetű pitvarfibrillációnak neveznek.
- a lábszár véreireiben kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő véreireiben kialakuló vérrögök (tüdőembolia) kezelésére és a lábszárból és/vagy a tüdőben a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A Rivaroxaban Viatris készítményt 18 évesnél fiatalabb, legalább 30 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák:

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

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

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Viatris szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt

- ha allergiás a rivaroxabánra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önél jelentős vérzés áll fenn

- ha Önnek olyan, szervet érintő betegsége vagy állapota van, amely megemeli a súlyos vérzés kockázatát (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Viatris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
 - súlyos vesebetegség felnőtteknél, valamint közepes vagy súlyos vesebetegség gyermekeknél és serdülőknél, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
 - ha Ön más gyógyszereket használ a véralvadás megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris” c. részt)
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, illetve a gyomor-bél rendszerben, vagy a húgyúti és nemi szervek rendszerben lévő daganat esetén,
 - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia),
 - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés,
- ha Önnek műbillentyű van a szívében,
- ha tudomása van arról, hogy egy antifoszfolipid szindróma nevű betegségben szenved (az immunrendszer olyan zavara, amely növeli a vérrög kialakulásának kockázatát), tájékoztassa kezelőorvosát, aki dönt a kezelés esetleges módosításáról
- ha kezelőorvosa megállapítja, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből.

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

Ha Önnek műtéten kell átesnie:

Nagyon fontos, hogy a Rivaroxaban Viatris készítményt a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta.

- Ha a műtete során gerincke adott injekció vagy katéter alkalmazása szükséges (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Viatris tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
 - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris tabletták alkalmazása **nem javasolt 30 kg alatti testtömegű gyermekek esetében.**

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

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett , valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
- ketokonazol tabletták (Cushing-szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
- néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
- néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
- egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol)
- gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
- dronedaron, a szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
- depresszió kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók [SSRI] vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók [SNRI]).

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze ezt kezelőorvosának a Rivaroxaban Viatris szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Viatris hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Rivaroxaban Viatris készítménnyel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris 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 Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Viatris-t?

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

A Rivaroxaban Viatris készítményt étellel együtt kell bevennie.
A tablettá(ka)t lehetőleg vízzel kell lenyelni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Viatris bevételének egyéb lehetőségeiről. A tablettát összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető. Ezt a keveréket azonnal követnie kell ételnek!
Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

Felnőttek

- Agyi (sztrók) és egyéb erekben kialakuló vérrög képződésének megakadályozása:
A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettát.
Amennyiben veseproblémája van, az adag naponta egyszer 15 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettára 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 Viatris adagjának napi egyszeri, 15 mg-os tablettára történő csökkentésével kapcsolatban (vagy a Rivaroxaban Viatris adagjának napi egyszeri, 10 mg-os tablettára történő csökkentésével kapcsolatban, amennyiben a veséi nem működnek megfelelően), egy, a vérlemezék működését gátló gyógyszer mellett, mint amilyen a klopidoogrel.
- 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 Viatris tablettát az első 3 héten. A kezelés első 3 hete után alkalmazandó ajánlott adag naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettát.
A vérrög legalább 6 hónapos kezelése után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vagy naponta egyszer egy 10 mg-os tablettával vagy naponta egyszer egy 20 mg-os tablettával folytatja a kezelést.
Ha veseproblémája van, és Ön naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettát szed, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés első 3 hete után lecsökkenti az adagot naponta egyszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettára, amennyiben a vérzés kockázata nagyobb, mint egy újabb vérrög kialakulásának kockázata.

Gyermekek és serdülők

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

A Rivaroxaban Viatris mindegyik dózisát itallal (pl vízzel vagy dzsúzzal) vegye be étkezés közben. A tablettákat minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be. Szükség esetén fontolja meg, hogy emlékeztetőt állít be magának. Szülőknek és beteggondozóknak: figyelje, hogy a gyermek a teljes adagot bevegje!

Mivel a Rivaroxaban Viatris adagja a testtömegtől függ, ezért fontos betartani a kezelőorvos felkeresésének tervezett időpontjait, mert a testtömeg változása esetén szükség lehet az adag módosítására.

Soha ne módosítsa saját maga a Rivaroxaban Viatris adagját! Az adagot a kezelőorvos módosítja szükség esetén.

Ne darabolja fel a tablettát abból a célból, hogy kisebb adagokat alkalmazzon. Amennyiben kisebb adagra van szüksége, kérjük, használjon belsőleges szuszpenzióhoz alkalmas egyéb gyógyszerformákat, például granulátumot. Amennyiben a gyermekek és serdülők nem tudják lenyelni egészben a tablettát, belsőleges szuszpenzióhoz alkalmas egyéb gyógyszerformákat kell alkalmazni, például granulátumot.

Ha a belsőleges szuszpenzió nem érhető el, porrá törheti a Rivaroxaban Viatris tablettát, és közvetlenül a bevétel előtt elkeverheti vízzel vagy almaszósszal. A keverék elfogyasztása után egyen valamilyen ételt! Szükség esetén kezelőorvosa gyomorszondán keresztül is beadhatja a porrá tört Rivaroxaban Viatris tablettát.

Ha kiköpi vagy kihányja az adagot

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

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

Mikor kell szedni vagy beadni a Rivaroxaban Viatris készítményt?

Naponta egy tablettát kell bevenni, amíg a kezelőorvosa a tabletták szedésének abbahagyására nem utasítja.

A tablettát 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 Viatris filmtablettát mindenképpen a kezelőorvosa által meghatározott időben vegye be!

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Viatris készítményt

Felnőttek, gyermekek és serdülők:

- Ha naponta egyszer egy 20 mg-os vagy 15 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be napi egy tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. A következő tablettát vegye be a következő napon, majd folytassa a napi egy tabletták szedését a korábbiak szerint.

Felnőttek

- Ha naponta kétszer egy 15 mg-os tablettát szed, és kimaradt egy adag, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be naponta két 15 mg-os tablettánál többet a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejt bevenni egy adagot, akkor bevehet egyszerre két 15 mg-os tablettát, így biztosítja az azon a napon szükséges két tablettát (30 mg). A következő napon folytassa a naponta kétszer egy 15 mg-os tabletták szedését a korábbiak szerint.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Viatris készítményt vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Viatris tablettát vett be! Túl sok Rivaroxaban Viatris bevétele növeli a vérzés kockázatát.

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Viatris szedését vagy beadását

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

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amelycsökkenti a vérrögök kialakulását, a Rivaroxaban Viatris 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 a gyermeknél:

- **Vérzésre utaló jelek**

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
- Komoly orvosi vészhelyzet. Azonnal forduljon orvoshoz!)
- elhúzódó vagy jelentős vérzés
- túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectoris.

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)!
- 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 reakciókra utaló jelek**

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

Ezen 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 felnőttkeknél, 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 szemfehérjékből történő vérzést)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, vérálfutás)
- vér felköhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtégi sebből
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger vagy hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)

- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés, ájulás
- kiütés, bőrvizketés
- 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)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejt elemek a vérlemezék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izomvérzés
- 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 egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (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 rivaroxabánnal 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 érinthetnek)

- fejfájás
- láz
- orrvérzés
- hányás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- szaporább szívverés
- esetleg a bilirubin nevű epefesték emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények
- a véralvadást segítő vérlemezék 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 erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxabán tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Viatris?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxabán. 15 vagy 20 mg rivaroxabán tablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, hipromellóz, nátrium-laurilszulfát, magnézium-sztearát. Lásd 2. pont „A Rivaroxaban Viatris laktózt és nátriumot tartalmaz”.
A tabletta filmbevonata: makrogol (3350), poli(vinil-alkohol), talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Rivaroxaban Viatris készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Viatris 15 mg filmtabletta (tabletta) -rózsaszín-téglaavörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletta (6,4 mm átmérőjű), a tabletta egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „3” jelzéssel.

Az alábbi csomagolásokban kerülnek forgalomba:

- 14, 28, 30, 42, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, buboréksomagolásban vagy
- 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban vagy
- 30, 98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó tartályban.

A Rivaroxaban Viatris 20 mg filmtabletta (tabletta) vörösesbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletta (7,0 mm átmérőjű), a tabletta egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „4” jelzéssel.

Az alábbi csomagolásokban kerülnek forgalomba:

- 14, 28, 30, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozokban, buboréksomagolásban vagy

- 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban vagy
- 30, 98, 100 vagy 250 filmtablettát tartalmazó tartályban vagy
- 14, 28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó naptáras buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Németország

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1.,
Komárom,
H-2900,
Magyarország

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Czechia

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

België / Belgique / Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg / Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique / Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Malta

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 (0) 87 1160

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40,372,579,000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdoboz Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdoboz

Kezelést Elindító Kezdőcsomag

Gyermekeknél nem alkalmazható.
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 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.

FONTOS: A Rivaroxaban Viatris csomagolás tartalmaz egy betegfigyelmeztető kártyát, amely fontos biztonsági információkat tartalmaz. Ezt a kártyát mindig tartsa magánál.

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Rivaroxaban Viatris hatóanyaga a rivaroxabán és felnőtteknél alkalmazzák

- 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 Viatris a véralvadásgátló szerek csoportjába tartozik. Egy véralvadási faktor (Xa faktor) gátlásán keresztül fejti ki hatását, csökkentve ezáltal a vérrögök kialakulását.

2. Tudnivalók a Rivaroxaban Viatris szedése előtt

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt

- 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 (pl. gyomorfekély, agysérülés vagy vérzés, a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét)
- ha Ön véralvadásgátló gyógyszereket szed (pl. warfarin, dabigatran, apixaban vagy heparin), kivéve, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy amikor vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet
- ha Ön terhes vagy szoptat

Ne szedje a Rivaroxaban Viatris készítményt, és jelezze kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rivaroxaban Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Rivaroxaban Viatris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Önnél fokozott a vérzés kockázata, amely fennállhat a következő helyzetekben:
 - súlyos vesebetegség, mivel a vesefunkció befolyásolhatja a szervezetében hatást kifejtő gyógyszer mennyiségét
 - ha Ön más gyógyszereket használ a véralvadás megakadályozására (pl. warfarint, dabigatrant, apixabant vagy heparint), amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy mialatt vénás vagy artériás kanülön keresztül kap heparint, hogy az átjárható maradjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris” c. részt)
 - véralvadási zavarok,
 - nagyon magas vérnyomás, amely nincs gyógyszeres terápiával beállítva,
 - olyan gyomor- vagy bélbetegségek, amelyek vérzést okozhatnak, pl. gyomor- vagy bélgyulladás, vagy nyelőcsőgyulladás, például reflux (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása) miatt, illetve a gyomor-bél rendszerben, vagy a húgyúti és nemi szervek rendszerben lévő daganatok esetén,
 - a szemfenéki erekkel kapcsolatos probléma (retinopátia),
 - olyan tüdőbetegség, amelyben a hörgők ki vannak tágulva és tele vannak gennyel (bronhiektázia, azaz hörgőtágulat) vagy korábbi tüdővérzés,
- ha Önnek műbillentyű van a szívében,
- ha 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 műtéti beavatkozást terveznek, hogy eltávolítsanak egy vérrögöt a tüdejéből.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, jelezze kezelőorvosának a Rivaroxaban Viatris 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 Viatris készítményt 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 (pl. epidurális vagy spinális érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából):
 - nagyon fontos, hogy az injekció beadása vagy a katéter eltávolítása előtt a Rivaroxaban Viatris tablettát pontosan a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje
 - azonnal közölje kezelőorvosával, ha az érzéstelenítés elmúltával zsibbadást vagy gyengeséget érez a lábában vagy problémát a beleiben vagy húgyhólyagjában, mivel ebben az esetben sürgősségi beavatkozás szükséges

Gyermekek és serdülők

A Rivaroxaban Viatris-kezelést elindító kezdőcsomag nem javasolt 18 évesnél fiatalabb személyek esetében, mivel kifejezetten felnőtt betegek kezelésének elindítására tervezték, és nem alkalmas gyermekeknél és serdülőknél történő kezelésre.

Egyéb gyógyszerek és a Rivaroxaban Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- **Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:**

- néhány gombás fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol), kivéve, ha csak a bőrön kerül alkalmazásra
- ketokonazol tabletta (Cushing–szindróma kezelésére alkalmazzák, amikor a szervezet túl nagy mennyiségű kortizolt termel)
- néhány baktérium okozta fertőzés kezelésére szolgáló készítmény (pl. klaritromicin, eritromicin)
- néhány HIV / AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes készítmény (pl. ritonavir)
- egyéb véralvadásgátló szerek (pl. enoxaparin, klopidoogrel vagy K-vitamin antagonisták, úgymint a warfarin és az acenokumarol)
- gyulladáscsökkentő vagy fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxen vagy acetilszalicilsav)
- dronedarone, 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 Viatrix szedésének megkezdése előtt, mert fokozhatja a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix szedésének megkezdése előtt, mert csökkentheti a Rivaroxaban Viatrix hatását. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Rivaroxaban Viatrix készítménnyel és hogy szorosabb megfigyelés alá helyezi-e Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Rivaroxaban Viatrix készítményt, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Rivaroxaban Viatrix 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 Viatrix 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 Viatrix laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

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

3. Hogyan kell szedni a Rivaroxaban Viatrix-t?

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

A Rivaroxaban Viatris készítményt étellel együtt kell bevennie.
A tablettá(ka)t lehetőleg vízzel kell lenyelni.

Ha egészben nehezen tudja lenyelni a tablettát, beszéljen kezelőorvosával a Rivaroxaban Viatris bevételének egyéb lehetőségeiről. A tablettát összetörhető, és közvetlenül a bevétel előtt vízzel vagy almapürével elkeverve is bevehető. Ezt a keveréket azonnal követnie kell ételnek!

Ha szükséges, kezelőorvosa az összetört Rivaroxaban Viatris tablettát gyomorszondán keresztül is beadhatja Önnek.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettát az első 3 héten. A kezelés első 3 hete után alkalmazandó ajánlott adag naponta egyszer egy 20 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettát.

Ez a Rivaroxaban Viatris 15 mg és 20 mg kezelést elindító kezdőcsomag csak a kezelés első 4 hetében használható.

Ezen csomag befejezését követően napi egyszer 20 mg Rivaroxaban Viatris készítménnyel kell a kezelést folytatni, a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően.

Ha veseproblémája van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés első 3 hete után lecsökkenti az adagot naponta egyszer egy 15 mg-os Rivaroxaban Viatris tablettára, amennyiben a vérzés kockázata nagyobb, mint egy újabb vérrög kialakulásának kockázata.

Mikor kell szedni vagy beadni a Rivaroxaban Viatris készítményt?

Naponta egy tablettát kell bevenni, amíg a kezelőorvosa a tablettát szedésének abbahagyására nem utasítja.

A tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.

A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Ha az előírtnál több Rivaroxaban Viatris készítményt vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Rivaroxaban Viatris tablettát vett be! Túl sok Rivaroxaban Viatris bevétele növeli a vérzés kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Rivaroxaban Viatris készítményt

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

Ha idő előtt abbahagyja a Rivaroxaban Viatris szedését vagy beadását

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

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer, amelycsökkenti a vérrögök kialakulását, a Rivaroxaban Viatrix is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. A jelentős vérzés hirtelen bekövetkező vérnyomáseséshez vezethet (sokk). Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

• **Vérzésre utaló jelek**

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (tünetek lehetnek: fejfájás, egy oldali gyengeség, hányás, görcsök, öntudathiány és nyakmerevség.
- Komoly orvosi vészhelyzet. Azonnal forduljon orvoshoz!)
- elhúzódó vagy jelentős vérzés
- túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás, ismeretlen eredetű duzzanat, légszomj, mellkasi fájdalom vagy angina pectoris.

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)!
- 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 reakciókra utaló jelek**

- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, illetve a garat duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség; hirtelen vérnyomásesés.

Ezen 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)
- vérzés a szövetek közé vagy valamelyik testüregbe (vérömleny, véraláfutás)
- vér felkőhögése
- bőrbevérzés vagy bőr alatti vérzés
- műtét utáni vérzés
- vér vagy folyadék szivárgása a műtési sebből
- végtagfájdalom
- csökkent veseműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)
- láz
- gyomorfájdalom, emésztési zavarok, hányinger vagy hányás, székrekedés, hasmenés
- alacsony vérnyomás (tünetei lehetnek a szédülés vagy felállás után bekövetkező ájulás)
- csökkent általános erőnlét és energia (gyengeség, fáradtság), fejfájás, szédülés, ájulás
- kiütés, bőrviszketés
- érvizsgálatok bizonyos májenzimek értékének megemelkedését mutathatják ki

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- agyvérzés vagy koponyaűri vérzés (lásd fent a vérzésre utaló jeleket)
- ízületbe történő vérzés, ami fájdalmat és duzzanatot okoz
- trombocitopénia (a véralvadásban szerepet játszó sejt elemek a vérlemezkék alacsony száma)
- allergiás reakciók, ideértve az allergiás bőrreakciókat
- károsodott májműködés (amelyet a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatnak ki)

- laborvizsgálat során emelkedett lehet a bilirubinszint, néhány hasnyálmirigy- vagy májenzim szintje vagy a vérlemezék száma
- ájulás
- rossz közérzet
- gyorsabb szívverés
- szájszárazság
- csalánkiütés

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izomvérzés
- epepangás (csökkent epeáramlás), hepatitisz (májgyulladás), beleértve a májsejtek károsodását is
- a bőr és a szem besárgulása (sárgaság)
- helyi duzzanat
- vérgyülem (hematóma) a lágyékban, amely a szív katéteres vizsgálatának szövődményeként alakul ki, amikor egy katétert vezetnek fel a láb artériáján keresztül (álaneurizma)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rivaroxaban Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden egyes buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Porrá tört tabletta

A porrá tört rivaroxaban tabletta 2 órán át stabil vízben és almaszószban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rivaroxaban Viatris?

- A készítmény hatóanyaga a rivaroxabán. 15 mg vagy 20 mg rivaroxabán tablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, hipromellóz, nátrium-laurilszulfát, magnézium-sztearát. Lásd 2. pont „A Rivaroxaban Viatriis laktózt és nátriumot tartalmaz”.
A tabletták filmbevonata: poli(vinil-alkohol), makrogol (3350), talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Rivaroxaban Viatriis készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rivaroxaban Viatriis 15 mg filmtabletta (tabletta) -rózsaszín-téglavörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletták (6,4 mm átmérőjű), a tabletták egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „3” jelzéssel.

A Rivaroxaban Viatriis 20 mg filmtabletta (tabletta) vörösesbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború, fazettált szélű tabletták (7,0 mm átmérőjű) a tabletták egyik oldalán „RX” felirattal, a másik oldalán „4” jelzéssel.

Az első 4 hét kezelését elindító kezdőcsomag: minden egyes 49 filmtablettát tartalmazó, a kezelés első 4 hetére szolgáló csomag tartalma:

Egy 42 db 15 mg rivaroxabánt tartalmazó filmtablettát tartalmazó doboz (három, egyenként 14 db 15 mg-os tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás nap és hold szimbólummal) és 7 db 20 mg rivaroxabánt tartalmazó filmtablettát tartalmazó doboz (22., 23., 24., 25., 26., 27. és 28. napot jelző felirattal).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Németország

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1.,
Komárom,
H-2900,
Magyarország

Medis International (Bolatic) s.r.o.
Prumyslova 961/16,
Bolatic,
74723,
Czechia

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

België / Belgique / Belgien
Viatriis

Lietuva
Viatriis UAB

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 (0) 87 1160

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg / Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique / Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40,372,579,000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.

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