

1. A GYÓGYSZER NEVE

Closerive 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg rivaroxabánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

90,82 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rózsaszínű, kerek, 9,1 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, egyik oldalán „10” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél

A javasolt adag naponta egyszer 10 mg rivaroxabán szájon át. Az első adag 6-10 órával a műtét után kell bevenni, amennyiben a beteg hemosztázisa helyreállt.

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

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

Ha kimaradt egy adag, a beteg azonnal vegye be a Closerive-t, 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 az MVT-ben vagy PE-ben szenvedő betegeknél, akiknél jelentős átmeneti kockázati tényezők (például a közelmúltban történt nagyobb műtét vagy trauma) provokálták az 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, az MVT-t vagy PE-t nem kockázati tényezők provokálták, illetve kórelőzményükben recidíváló MVT vagy PE szerepel.

Amennyiben a recidiváló MVT és PE hosszan tartó megelőzése indikált (a MVT, illetve PE miatt alkalmazott, legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően), a javasolt adag naponta egyszer 10 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a recidiváló 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 Closderive alkalmazása mellett, a napi egyszeri 20 mg Closderive alkalmazását kell mérlegelni.

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

	Időtartam	Adagolási rend	Napi összadag
Recidiváló 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
Recidiváló MVT és PE megelőzése	A DVT-re, illetve PE-re alkalmazott legalább 6 hónapos terápia befejeződését követően	Naponta egyszer 10 mg vagy naponta egyszer 20 mg	10 mg vagy 20 mg

A 15 mg-os adagról a 21. napot követően a 20 mg-os adagra való áttérés megkönnyítése érdekében az MVT/PE kezelésére szolgáló Closderive 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 Closderive-t, mivel így biztosíthatja a 30 mg Closderive/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 Closderive-t, majd másnap folytassa tovább a napi egyszeri alkalmazást az ajánlásnak megfelelően. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres adagt bevenni a kimaradt adag pótlására.

Átállás K-vitamin-antagonistáról (KVA) Closderive-ra

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

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

Átállás Closderive-ről K-vitamin-antagonistára (KVA)

Closderive-ről KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadésgátlás kockázata. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadésgátlást kell biztosítani. Megjegyzendő, hogy a Closderive hozzájárulhat az INR emelkedéséhez.

A Closderive-ről KVA-ra átálló betegeknél a Closderive-t és a KVA-t együtt kell adni addig, amíg az INR $\geq 2,0$ nem lesz. Az átállási időszak első két napján a KVA szokásos kezdeti adagját kell alkalmazni, majd ezután az INR-nek megfelelően kell beállítani a KVA adagját. Amíg a beteg a Closderive-t és a KVA-t is szedi, az INR-vizsgálatot nem szabad az előző adag Closderive bevitelétől számított 24 órán belül elvégezni, ezt közvetlenül a következő adag Closderive bevétele előtt kell megtenni. Ha a beteg abbahagyta a Closderive 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 Closderive-ra

Az aktuálisan parenterális antikoagulánst kapó betegeknél a parenterális antikoaguláns adását abba kell hagyni, és a Closderive-kezelést 0–2 órával azelőtt az időpont előtt kell elkezdni, mielőtt a

következő parenterális gyógyszer (pl. kis molekulatömegű heparinok) esedékes lenne, vagy a folyamatosan adagolt parenterális készítmény (pl. intravénásan adagolt, nem frakcionált heparin) abbahagyásakor kell megkezdeni.

Átállás Closderive-ről parenterális antikoagulánsra

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

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance: 15–29 ml/perc) szenvedő betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló, korlátozott számú klinikai adat azt jelzi, hogy a rivaroxabán plazmakoncentrációja jelentősen emelkedett. Ezért a Closderive-t az ilyen betegek esetében óvatosan kell alkalmazni.

Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.4 és 5.2 pont).

- Elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél VTE megelőzésére történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása enyhe veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) vagy közepes veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30–49 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).
- MVT kezelésére, PE kezelésére és a recidiváló MVT és PE megelőzésére történő alkalmazása esetén nem szükséges az adag módosítása enyhe veseelégtelenségben (kreatinin-clearance: 50–80 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30–49 ml/perc) vagy súlyos (kreatinin-clearance 15–29 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegek: a betegeket naponta kétszer 15 mg-gal kell kezelni az első három héten. Ezután, amennyiben az ajánlott adag naponta egyszer 20 mg, az adag napi egyszeri 20 mg-ról napi egyszeri 15 mg-ra való csökkentését meg kell fontolni, ha a beteg becsült vérzési kockázata nagyobb, mint a recidiváló 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 Closderive ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek, ideértve a Child-Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeket is (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Testsúly

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Nemi különbségek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

A Closderive szájon át történő alkalmazásra való.

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

Porrá tört tabletta

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

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

Bármely más 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 adagban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

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

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Vérzés kockázata

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

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

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegek esetében a vérzéssel szövődmények és az anaemia jeleinek és tüneteinek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdésekor (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik a Closderive-t elektív csípő- vagy térdprotézis műtét után, VTE megelőzésére kapják, ez a betegek rendszeres fizikai vizsgálatával, a műtéti seb drenázs alapos ellenőrzésével és rendszeres hemoglobin-méréssel biztosítható.

A hemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén a vérzés forrását meg kell keresni.

Bár a 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 emelkedett (átlagosan 1,6-szeres lehet), ami a vérzés fokozott kockázatához vezethet. A Closderive-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke 15- 29 ml/perc között van. Alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

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

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

Egyéb vérzéses kockázati faktorok

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

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

Daganatos betegek

A rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegeknél egyidejűleg nagyobb lehet a vérzés és a trombózis kockázata. Az aktív stádiumban lévő rosszindulatú daganatos betegeknél az antithrombotikus kezelés egyedi előnyét mérlegelni kell a vérzés kockázatával szemben a tumor elhelyezkedése, az antineoplasztikus terápia és a betegség stádiumának függvényében. A gastrointestinalis vagy az urogenitalis területen elhelyezkedő tumorokhoz a rivaroxabán-terápia alatt megnövekedett vérzési kockázat társult.

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

Műbillentyűvel élő betegek

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

Antiphospholipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt ható orális antikoagulánsok (DOAK), mint a rivaroxabán nem javasoltak olyan thrombosison

átesett betegek kezelésére, akik antiphospholipid szindrómában szenvednek. Különösen tripla pozitív (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin antitestek, anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) betegek esetében, akiknél a DOAK-kezelés növelheti a visszatérő thromboticus esetek arányát a K-vitamin-anatagonista 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 Closderive nem ajánlott a nem fracionált heparin alternatívájaként olyan betegeknél, akik pulmonalis emboliában szenvednek és hemodinamikailag instabilak vagy thrombolysis vagy pulmonalis embolectomia lehet náluk szükséges, mert a rivaroxabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai szituációkban nem állapították meg.

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy punkció

Gerincközeli érzéstelenítés (spinális/epidurális érzéstelenítés) vagy spinális/epidurális punkció alkalmazásakor a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek esetében fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának kockázata, ami hosszú távú vagy maradandó bénulást eredményezhet. Ezen események kockázata fokozódik a posztoperatív időszakban állandó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. A kockázat szintén nő traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén. A betegeket sűrűn kell monitorozni a neurológiai károsodás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (pl. alsó végtagi zsibbadás vagy gyengeség, a belek vagy a húgyhólyag funkciózavara). Neurológiai veszélyeztetettség észlelése esetén sürgős diagnózis és kezelés szükséges. A gerincközeli beavatkozás előtt az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előny és kockázat arányát a thromboprofilaxis miatt antikoagulált illetve a későbbiekben antikoaguláns kezelésben részesülő betegek esetében.

A rivaroxabán és a gerincközeli (epidurális/spinális) érzéstelenítés együttes alkalmazásából eredő vérzési kockázat mérséklése 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 elteltetnie a rivaroxabán utolsó alkalmazása után. A katéter eltávolítását követően legalább 6 órának kell elteltetnie 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 Closderive 10 mg filmtabletta szedését 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 Closderive 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 alkalmazásával 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 Closderive laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban illetve glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, 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 farmakodinámiás hatásainak jelentős növekedésével társult és fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Ezért a Closderive alkalmazása nem javasolt egyidejű szisztémás azol-típusú antimikotikumok, például ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol vagy HIV-proteáz-inhibitor kezelésben részesülő betegeknél. Ezek a hatóanyagok a CYP3A4 és a P-gp erős gátlói (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

Antikoagulánsok

Enoxaparin (40 mg egyszeri adag) és rivaroxabán (10 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása során additív hatás volt megfigyelhető az Xa faktor gátlása terén, ez azonban nem befolyásolta a véralvadási tesztet (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-ok / thrombocytáaggregáció-gátlók

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

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

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

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

SSRI-k/SNRI-k

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

Warfarin

A betegek átállítása a K-vitamin-antagonista wafarinról (INR: 2,0–3,0) rivaroxabánra (20 mg) vagy rivaroxabánról (20 mg) warfarinra (INR: 2,0–3,0) az additív hatáznál jelentősebb mértékben megnövelte a protrombinidőt/INR-t (Neoplastin) (akár 12-es INR-értéket is meg lehet figyelni), míg a PTI-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 vizsgálat (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 közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) ugyancsak a rivaroxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Ezért a CYP3A4 erős induktoraival történő együttes alkalmazást kerülni kell, kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta jeleket és tüneteket.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések:

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

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

Laboratóriumi paraméterek

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Fogamzóképes nőknek a rivaroxabán-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbeesés elkerülése érdekében.

Szoptatás

A rivaroxabán biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a rivaroxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Closderive 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 termékenységre gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

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

A Closderive 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 egy III. fázisú vizsgálatban 412 gyermek- és serdülőkorú beteg kapott rivaroxabánt.

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

Javallat	Betegek száma*	Napi összadag	A kezelés maximális időtartama
Vénás thromboembolia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	6 097	10 mg	39 nap
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	3 997	10 mg	39 nap
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	6 790	1-21. nap: 30 mg A 22. naptól: 20 mg Legalább 6 hónap elteltével: 10 mg vagy 20 mg	21 hónap

VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	329	A testtömeghez igazított adag, amelynek célja olyan expozíciót elérni, mely hasonló az MVT miatt napi egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt felnőtteknél megfigyelthez	12 hónap
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	7 750	20 mg	41 hónap
Atherothromboticus események megelőzése akut coronaria szindrómát (ACS-t) követően	10 225	5 mg, illetve 10 mg ASA-val vagy ASA-val és klopidozellel vagy tiklopidinnel együtt alkalmazva	31 hónap
Atherothromboticus események megelőzése CAD/PAD-ben	18 244	5 mg ASA-val együtt vagy 10 mg önmagában alkalmazva	47 hónap
	3256**	5 mg ASA-val együtt alkalmazva	42 hónap
* Legalább egy adag rivaroxabánt kapott betegek **A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat			

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

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

Javallat	Bármilyen vérzés	Anaemia
VTE megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten áteső felnőtt betegeknél	A betegek 6,8%-a	A betegek 5,9%-a
VTE megelőzése akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél	A betegek 12,6%-a	A betegek 2,1%-a
MVT, PE kezelése, és a recidíva megelőzése	A betegek 23%-a	A betegek 1,6%-a
VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése érett újszülötteknél és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, hagyományos véralvadásgátló kezelés megkezdését követően	A betegek 39,5%-a	A betegek 4,6%-a
Stroke és systemás embolisatio megelőzése nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	100 betegenként 28	100 betegenként 2,5
Atherothromboticus események megelőzése ACS-t követően	100 betegenként 22	100 betegenként 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*** [#]
<p>* A rivaroxabánnal végzett valamennyi vizsgálatban az összes vérzéses eseményt regisztrálják, jelentik és elbírálják.</p> <p>** A COMPASS vizsgálatban alacsony az anaemia incidencia, mivel a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak.</p> <p>*** A nemkívánatos események regisztrálása tekintetében szelektív megközelítést alkalmaztak</p> <p># A VOYAGER PAD vizsgálatból származó adat</p>		

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A felnőtteknél, a gyermekeknél és a serdülőknél 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 a gyakoriság nem állapítható meg)

3. táblázat: A felnőtt betegeknél a III. fázisú klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentett, továbbá két II. fázisú és egy 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, angioedema és allergiás oedema		Anafilaxiás reakció, beleértve az anafilaxiás 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				
Hypotonia, haematoma				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Orrvérzés, haemoptoe				
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Fogínyvérzés, gastro-intestinalis vérzés (beleértve a rectalis vérzést) gastrointestinalis és hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger, székrekedés ^A , hasmenés, hányás ^A	Szájszárazság			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				

Emelkedett transzamináz-szint	Májkárosodás, emelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint ^A , emelkedett GGT-szint ^A	Sárgaság, konjugált bilirubinszint emelkedés (a GPT egyidejű emelkedésével vagy anélkül), cholestasis, hepatitis (beleértve a hepatocelluláris 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 is)				Veseelégtelenség/ akut veseelégtelenség, amely hypoperfusio előidézésére is képes vérzés miatt alakul ki
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 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, sebváladákozás ^A		Vascularis pseudo- aneurysma ^C		
<p>A: VTE megelőzése esetén figyelték meg elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél</p> <p>B: az MVT, a PE kezelése és az ismétlődés megelőzése esetén figyelték meg nagyon gyakori mellékhatásként < 55 éves nőknél</p> <p>C: nem gyakori mellékhatásként figyelték meg ACS-t követő atherothrombotikus események megelőzése során (percutan coronaria beavatkozást követően)</p> <p>* A kiválasztott III. fázisú vizsgálatok esetén a nemkívánatos események regisztrálása tekintetében előre meghatározott szelektív megközelítést alkalmaztak. A vizsgálatok elemzése alapján a mellékhatások incidenciája nem növekedett, és új mellékhatást nem azonosítottak.</p>				

Kiválasztott mellékhatások leírása

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt a rivaroxabán alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A jelek, 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 hipertóniában szenvedő és/vagy a haemostasis-t befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont „Vérzés kockázata”). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkeznek.

Bizonyos esetekben, az anaemia következtében cardialis ischaemiára jellemző mellkasi fájdalom vagy angina pectoris tüneteit figyelték meg.

A súlyos vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget jelentették a Closterive-vel 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 túladagolásról számoltak be. Túladagolás esetén a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani vérzéses szövődmény vagy más mellékhatás szempontjából (lásd „Vérzés kezelése” szakaszt). A korlátozott felszívódás és a „plafonhatás” következtében 50 mg-os vagy a feletti szupraerápiás adagban alkalmazott rivaroxabán esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére.

Rendelkezésre áll egy specifikus antidótum (andexanet-alfa), amely a rivaroxabán farmakodinámiás hatását antagonizálja (lásd andexanet-alfa gyógyszer alkalmazási előírását).

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

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-helyreállító szer, úgy mint 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 az adag 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 aprotininnel kapcsolatban. A rivaroxabánt kapó betegek esetében a szisztémás haemostaticum, a dezmozpresszin 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, ami orális biohasznosulást mutat. A Xa faktor gátlása megszakítja az intrinsic és extrinsic véralvadási kaskád útvonalakat, gátolva mind a trombintermelést, mind a vérrögök kialakulását. A rivaroxabán nem gátolja a trombint (aktivált-II-faktor) és nem mutattak ki hatást a vérlemezkékre.

Farmakodinámiás hatások

Emberben az Xa faktor adagfüggő gátlását figyelték meg. A rivaroxabán – szoros összefüggésben a plazmakoncentrációkkal (az r érték 0,98-dal egyenlő) – adagfüggő módon befolyásolja a protrombinidőt (PI), ha Neoplastint használnak a vizsgálathoz. Más reagensek ettől eltérő eredményt adhatnak. A PI eredményét másodpercekben kell megadni, mivel a nemzetközi normalizált arány

(International Normalised Ratio – INR) csak a kumarin-származékokra kalibrálható és validálható, és nem alkalmazható egyéb antikoagulánsokra. A nagy ortopéd sebészeti beavatkozáson átesett betegek esetében a PI (Neoplastin) 5/95 percentilis értéke 2-4 órával a tableta bevétele után (azaz a maximális hatás időpontjában) 13 és 25 mp között változott (a műtét előtti kiindulási értékek 12 és 15 mp között vannak).

Egy egészséges felnőttknél (n=22) végzett klinikai farmakológiai vizsgálat során a rivaroxabán farmakodinámiás hatásának reverzibilitását az egyszeri adagok (50 IU/kg) két különböző típusú protrombinkomplex-koncentrátumra (PPC), egy 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, IX és X faktorok) és egy 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátumra (II, VII, IX és X faktorok) gyakorolt hatásának tanulmányozásával vizsgálták. A 3 faktoros PCC a Neoplastin reagenssel meghatározott PI középértékeket 30 percen belül körülbelül 1,0 másodperccel csökkentette a 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum esetében megfigyelt körülbelül 3,5 másodperces csökkenéshez képest. A 3 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) ugyanakkor nagyobb és gyorsabb általános hatást fejtett ki az endogén trombin képződés reverziójára, mint a 4 faktoros PCC (lásd 4.9 pont).

Az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTI) és a HepTest megnyúlása szintén adagfüggő; 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 (DVT) és tüdőembolia (PE) megelőzésében olyan betegeken, akik nagy alsó végtagi ortopédsebészeti műtéten estek át. A kontrollos, 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 VTE okozta 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 kezeltknél.

A fő biztonságossági végpont (nagyfokú vérzés) esetében a 10 mg rivaroxabán-kezelésben részesülő betegek arányai hasonlóak voltak a 40 mg enoxaparin alkalmazóknál.

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

	RECORD 1.			RECORD 2.			RECORD 3.	
Vizsgált populáció	4541 teljes csípőízületi protézis beültetésén átesett beteg			2509 teljes csípőízületi protézis beültetésén átesett beteg			2531 teljes térdízületi protézis beültetésén átesett beteg	
A kezelés adagja és időtartama a műtét után	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	p	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer 35 ± 4 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	p	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg naponta egyszer 12 ± 2 nap
Összes VTE	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)

Súlyos VTE	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)
Tüneteket okozó VTE	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)
Nagyfokú vérzések	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)

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

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

MVT, PE kezelése és a recidiváló MVT és PE megelőzése

A rivaroxabán klinikai programját úgy tervezték meg, hogy igazolja a rivaroxabánnak az akut MVT és PE kezdeti és folyamatos kezelésében, valamint a visszatérés megelőzésében mutatott hatásosságát. Több mint 12 800 beteget értékelték négy randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension és Einstein Choice), továbbá elvégezték az Einstein DVT és Einstein PE vizsgálatok egy előre meghatározott összesített elemzését is. Az összesített, kombinált kezelési időtartam minden vizsgálat esetében legfeljebb 21 hónap volt.

Az Einstein DVT-ben 3449, akut MVT-ban szenvedő betegnél vizsgálták a MVT-kezelését és a recidiváló MVT és PE megelőzését (a tünetekkel járó PE-ben szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból). A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama 3, 6 vagy 12 hónap volt.

Az első három hétben az akut MVT kezelésére naponta kétszer 15 mg rivaroxabánt adtak. Ezt 20 mg rivaroxabán adása követte, naponta egyszer.

Az Einstein PE-ben 4832, akut PE-ben szenvedő betegnél vizsgálták a PE kezelést 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. Ezt 20 mg rivaroxabán adása követte, naponta egyszer.

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

Az Einstein Extension vizsgálatban 1197 MVT-ban vagy PE-ben szenvedő betegnél értékelték a recidiváló MVT és PE megelőzését. A vizsgálatban résztvevő orvos klinikai megítélése alapján a kezelés időtartama további 6 vagy 12 hónap volt azoknál a betegeknél, akik befejezték egy vénás

thromboembolia miatti, 6 vagy 12 hónapos kezelést. A napi egyszeri 20 mg rivaroxabánt hasonlították össze placebóval.

Az Einstein DVT, PE és Extension vizsgálatban ugyanazokat az előre meghatározott elsődleges és másodlagos hatásossági végpontokat alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidiváló MVT vagy fatális vagy nem fatális PE által alkotott összetett végpont volt. A meghatározás szerint a másodlagos hatásossági végpont a recidiváló 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 recidiváló MVT, illetve PE megelőzését vizsgálták 3396, igazolt, tünetekkel járó MVT-n és/vagy PE-n átesett betegnél, akik befejezték a 6 - 12 hónapos antikoaguláns kezelést. Azokat a betegeket, akiknél terápiás céltartomány szerint adagolt antikoaguláció javallata állt fenn, kizárták a vizsgálatból. A kezelés időtartama az egyén randomizálásnak dátumától függően legfeljebb 12 hónap volt (medián: 351 nap). A naponta egyszer adott 20 mg rivaroxabánt és a naponta egyszer adott 10 mg rivaroxabánt 100 mg acetilszalicilsav napi egyszeri alkalmazásával hasonlították össze.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó, visszatérő VTE volt, amely meghatározás szerint a recidiváló 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 házárd: 0,680 [0,443 – 1,042], $p = 0,076$ [szuperioritási próba]). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,67-es relatív házárdról ([95%-os CI: 0,47 – 0,95], névleges p-érték: $p = 0,027$) számoltak be a rivaroxabán javára. A kezelési időtartam átlagosan 189 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 60,3%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelése alatt 55,4%-ban, 60,1%-ban illetve 62,8%-ban) a terápiás tartományba estek. Az enoxaparin/KVA csoportban nem volt egyértelmű összefüggés az azonos méretű tercilisekben a centrumok átlagos TTR-értékei (Time in Target INR Range, INR céltartományban töltött idő; 2,0 - 3,0) és a visszatérő MVT incidenciája (interakciós $P = 0,932$) között. A centrumok szerinti legmagasabb tercilisben a rivaroxabán relatív házárdja a warfarinhoz képest 0,69 volt (95%-os CI: 0,35 - 1,35).

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

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

Vizsgálati populáció	3 449, tünetekkel járó, akut mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1731	Enoxaparin/KVA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 1718
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Tünetekkel járó, recidiváló MVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (0,1%)	0
Fatális PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	4 (0,2%)	6 (0,3%)

Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Súlyos vérzéses esemény	14 (0,8%)	20 (1,2%)
a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxabán 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA * $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív házárdhoz); relatív házárd: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (szuperioritás)		

Az Einstein PE vizsgálatban (lásd 6. táblázat) a rivaroxabánról igazolták, hogy az elsődleges hatásossági végpont tekintetében non-inferior az enoxaparin/KVA-hoz képest $p = 0,0026$ (non-inferioritási próba); relatív házárd: 1,123 (0,749-1,684)). Az előre meghatározott nettó klinikai előny (elsődleges hatásossági végpont plusz a súlyos vérzéses események) tekintetében 0,849-es relatív házárdról számoltak be ([95%-os CI: 0,633-1,139], névleges p -érték $p = 0,275$). A kezelési időtartam átlagosan 215 nap volt, amely alatt az INR-értékek átlagosan 63%-ban (a 3, 6 és 12 hónaposra tervezett kezelésekként 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).

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

Vizsgálati populáció	4 832 tünettellel járó, akut pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 2413
Tünettellel járó, visszatérő VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Tünettellel járó, visszatérő PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Tünettellel járó, recidiváló MVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Tünettellel járó PE és MVT	0	2 (< 0,1%)
Fatális PE/halálest, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Súlyos vérzéses esemény	26 (1,1%)	52 (2,2%)
a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxabán 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA * $p < 0,0026$ (non-inferioritás az előre meghatározott 2,0 relatív házárdhoz); relatív házárd: 1,123 (0,749 – 1,684)		

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

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

Vizsgálati populáció	8 281 tünetekkel járó, akut mélyvénás trombózisban vagy pulmonalis emboliában szenvedő beteg	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 vagy 12 hónap N = 4131
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Tünetekkel járó, recidiváló MVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Tünetekkel járó PE és MVT	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
Állás PE/haláleset, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Súlyos vagy klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Súlyos vérzéses esemény	40 (1,0%)	72 (1,7%)
a) Naponta kétszer 15 mg rivaroxabán 3 hétig, utána naponta egyszer 20 mg b) Legalább 5 napig enoxaparin, KVA-val átfedésben, utána KVA * $p < 0,0001$ (non-inferioritás az előre meghatározott 1,75 relatív házárdhoz); relatív házárd: 0,886 (0,661 – 1,186)		

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

Az Einstein Extension vizsgálatban (lásd 8. táblázat) az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok tekintetében a rivaroxabán szuperiornak bizonyult a placebohoz képest. Az elsődleges biztonságossági végpont (súlyos vérzéses események) tekintetében nem szignifikánsan, de számszerűen magasabb előfordulási arányokat észleltek a naponta egyszer 20 mg rivaroxabánnal kezelt 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.

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

Vizsgálati populáció	1197 beteg folytatta a kezelést a visszatérő vénás thromboembolia megelőzésére	
Terápiás adag és kezelési időtartam	Rivaroxabán ^{a)} 6 vagy 12 hónap N = 602	Placebo 6 vagy 12 hónap N = 594
Tünetekkel járó, visszatérő VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Tünetekkel járó, recidiváló MVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)

Fatális PE/halálest, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Súlyos vérzéses esemény	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	32 (5,4%)	7 (1,2%)
a) Naponta egyszer 20 mg rivaroxabán * $p < 0,0001$ (szuperioritás); relatív hazard: 0,185 (0,087 – 0,393)		

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

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

Vizsgálati populáció	3396 beteg folytatta a visszatérő vénás thromboembolia megelőző kezelését		
Terápiás adag	Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer N = 1107	Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer N = 1127	ASA 100 mg naponta egyszer N = 1131
Medián kezelési időtartam [interkvartilis tartomány]	349 [189 - 362] nap	353 [190 - 362] nap	350 [186 - 362] nap
Tünetekkel járó, visszatérő VTE	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Tünetekkel járó, visszatérő PE	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Tünetekkel járó, recidiváló MVT	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Fatális PE/halálest, amelynél nem lehet kizárni a PE-t	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE, MI, stroke vagy nem központi idegrendszeri embólia	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Súlyos vérzéses esemény	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Tünetekkel járó, visszatérő VTE vagy súlyos vérzéses (nettó klinikai előny)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)
<p>* $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,34 (0,20 – 0,59)</p> <p>** $p < 0,001$ (szuperioritás) rivaroxabán 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,26 (0,14 – 0,47)</p> <p>+ Rivaroxabán 20 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,44 (0,27 – 0,71), $p = 0,0009$ (névleges érték)</p> <p>++ Rivaroxabán 10 mg naponta egyszer vs. ASA 100 mg naponta egyszer; HR = 0,32 (0,18 – 0,55), $p < 0,0001$ (névleges érték)</p>			

A III. fázisú EINSTEIN vizsgálaton túl egy prospektív, beavatkozással nem járó, nyílt kohorsz vizsgálatot (XALIA) végeztek központosított kiértékeléssel, beleértve a recidiváló 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 recidiváló 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 vesekárosodásban. 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 házardok összehasonlítása a jelentős vérzés, a recidiváló 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 nemkívánatos 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 és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a rivaroxabán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a thromboemboliás események megelőzésében, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A rivaroxabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 2 - 4 órával a tablettá 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 tablettá 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 adag mellett. A 2,5 mg-os, illetve 10 mg-os rivaroxabán-tablettá étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A rivaroxabán farmakokinetikája napi 15 mg-ig megközelítőleg lineáris. Nagyobb adagokban a rivaroxabán a kioldódás által korlátozott felszívódást mutat, az adag növelésével csökkenő biológiai hozzáférhetőséggel és felszívódási sebességgel. Ez a jelenség éhgyomri állapotban kifejezettebb, mint táplálkozást követően. A rivaroxabán farmakokinetikájának mérsékelt a szórása, az egyének közötti variabilitás (CV%) 30%-tól 40%-ig terjedő tartományban mozog, kivéve a műtét napját és a következő napot, amikor az expozíciós variabilitás magas (70%).

A rivaroxabán felszívódása a gyomor-bél rendszerben 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, adagarányos farmakokinetikai profiljából adódóan a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények valószínűleg a kisebb rivaroxabán adagokra is érvényesek.

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

Az alkalmazott rivaroxabán adag kb. 2/3-ad része bomlik le metabolikusan, melynek fele a vesén keresztül, másik fele a széklettel ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott adag fennmaradó 1/3-ad része közvetlenül, változatlan, aktív formában ürül ki a vesén keresztül a vizeletben, főként aktív renális kiválasztás révén.

A rivaroxabán a CYP3A4, a CYP2J2 és a CYP-enzimektől független mechanizmusok útján metabolizálódik. A morfolinon rész oxidatív lebontása és az amid-kötések hidrolízise a biotranszformáció fő támadáspontjai. *In vitro* vizsgálatok alapján a rivaroxabán a P-gp (P-glikoprotein) és Bcrp (emlőkarcinóma-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

Nemek közötti különbségek

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

Idősek

Időseknél 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 a adag módosítása.

Különböző testsúly-kategóriák

Szélsőséges testsúlyértékek (< 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 betegeknél történő alkalmazásról.

Az 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 cirrhotikus, Child-Pugh B és C stádiumú betegeket is (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A rivaroxabán hatása fokozódott a vesekárosodás mértékének a növekedésével, 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 és súlyos vesekárosodásban szenvedő egyének esetén az Xa faktor teljes gátlásának megfelelő értékek 1,5-, 1,9- és 2,0-szeresére nőttek az egészséges önkéntesekhez képest; a PI megnyúlásának értékei ehhez hasonlóan 1,3-, 2,2- és 2,4-szeresre nőttek. Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-értéke < 15 ml/perc.

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

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) mikrogramm/l-nek adódtott.

A farmakokinetika/farmakodinámia közötti összefüggés

Különböző, széles tartományt felölelő adagok (5-30 mg naponta kétszer) beadását követően vizsgálták a rivaroxabán plazmakoncentrációja és számos farmakodinamikai végpont (Xa faktor gátlás, protrombinidő - PI, aktivált parciális thromboplastin idő - aPTI, Heptest) közötti farmakokinetikai/farmakodinamikai (FK/FD) összefüggést. A rivaroxabán koncentrációja és a Xa faktor aktivitása közötti összefüggést legjobban egy E_{max} modell írta le. A PI esetében a lineáris metszési modell általában jobban írta le az adatokat. A PI meghatározásához alkalmazott különböző reagensektől függően a görbe meredeksége jelentős eltéréseket mutatott. Ha a PI meghatározása Neoplastin reagenssel történt, a PI kiindulási értéke körülbelül 13 s volt, a meredekség pedig 3 – 4 s/(100 mcg/l). A II és III. fázisú vizsgálatok során elvégzett FK/FD elemzések eredményei egybevágtak az egészséges alanyok körében kapott adatokkal. A betegek esetében a kiindulási Xa faktor-szintet és PI-t befolyásolta a sebészeti beavatkozás, ami azt eredményezte, hogy különbség volt a műtét utáni napon, illetve az egyensúlyi állapot kialakulása után felvett koncentráció-PI görbe meredekségében.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták VTE elsődleges megelőzésének indikációjában.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású adagtoxicitási, 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 adagtoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatásokat főként a rivaroxabán fokozott farmakodinámiás aktivitására lehetett visszavezetni. Patkányoknál klinikailag releváns expozíciós szintek mellett emelkedett IgG- és IgA-szinteket figyeltek meg a plazmában.

Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy nőtények fertilitására gyakorolt hatásokat. Állatkísérletek a rivaroxabán hatásmechanizmusával összefüggő reprodukció toxicitást mutattak (pl. vérzéses

szövődményeket). Klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett embrionális és magzati toxicitást (az embrió beágyazódás utáni elvesztését, lassult/előrehaladott csontosodási folyamatot, számos halvány foltot a májon), valamint az általános fejlődési rendellenességek és a placentát érintő elváltozások nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. Patkányokon végzett pre- és postnatalis vizsgálatokban az anyaállatra toxikus adag mellett az utódok csökkent vitalitását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag:

hipromellóz,
mikrokristályos cellulóz,
nátrium-lauril-szulfát,
laktóz-monohidrát,
kroszkarmellóz-nátrium,
magnézium-sztearát.

Bevonat:

hipromellóz (E 464),
titán-dioxid (E 171),
makrogol (E 1521),
vörös vas-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 98 vagy 100 db filmtabletta PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

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

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes)

Osztályozás: II./1 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Németország
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-24136/01	14x	PVC//Al buborécsomagolásban
OGYI-T-24136/02	28x	PVC//Al buborécsomagolásban
OGYI-T-24136/03	98x	PVC//Al buborécsomagolásban
OGYI-T-24136/04	100x	PVC//Al buborécsomagolásban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. október 7.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. október 7.