

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaxa 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 26,5 mg:aa laktoosia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Pyöreät, kaksoiskuperat, keltaiset kalvopäällysteiset tabletit (läpimitta 6 mm), joiden toisella puolella on kaiverrus 2.5 ja joiden vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rivaxa-valmistetta käytetään pelkän asetyylisalisyylihapon (ASA) tai asetyylisalisyylihapon ja joko klopidoorelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn aikuisille potilaille akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen sydämen biomarkkerien ollessa koholla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Rivaxa-valmistetta käytetään samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn sepelvaltimotautia tai oireista ääreisvaltimotautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on suuri iskeemisten tapahtumien riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu annos on 2,5 mg kaksi kertaa päivässä.

• Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

Rivaxa-valmistetta 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ottavien potilaiden tulee lisäksi ottaa päivittäin 75–100 mg:n annos asetyylisalisyylihappoa tai 75–100 mg:n annos asetyylisalisyylihappoa yhdistettynä 75 mg:n annokseen klopidoorelia tai normaaliin päiväannokseen tiklopidiinia.

Hoidon aikana potilaan yksilöllistä tilannetta tulee seurata säännöllisesti ja arvioida iskeemisten tapahtumien riskiä suhteessa verenvuotoriskiin. Päätös hoidon jatkamisesta 12 kuukautta pidempään tulee tehdä tapauskohtaisesti, sillä enintään 24 kuukautta kestäneestä hoidosta on vähän kokemusta (ks. kohta 5.1).

Rivaxa-hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin jälkeen (mukaan lukien revaskularisaatiotoimenpiteet), kuitenkin aikaisintaan 24 tuntia sairaalaan tulon jälkeen ajankohtana, jolloin parenteraalinen antikoagulanttihoito tavallisesti lopetettaisiin.

- Sepel-/ääreisvaltimotauti

Rivaxa-valmistetta 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ottavien potilaiden tulee lisäksi ottaa päivittäin 75–100 mg:n annos asetyylisalisyylihappoa.

Oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehdyn alaraajan onnistuneen revaskularisaatiotoimenpiteen (kirurgisen tai endovaskulaarisen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien) jälkeen hoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin hemostaasi on saavutettu (ks. kohta 5.1).

Hoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti potilaan säännöllisen arvioinnin perusteella, jossa on huomioitava tromboottisten tapahtumien riski suhteessa verenvuotoriskiin.

- Akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sepel-/ääreisvaltimotauti

Samanaikainen antitromboottinen hoito

Jos potilas tarvitsee akuutin tromboottisen tapahtuman tai verisuonitoimenpiteen yhteydessä DAPT-hoitoa (tromboosien kaksoisestohoittoa), Rivaxa-annoksen 2,5 mg kaksi kertaa päivässä käyttämisen jatkamista on arvioitava tromboottisen tapahtuman tyypin tai verisuonitoimenpiteen sekä antitromboottisen hoito-ohjelman mukaan.

Rivaxa-hoidon 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja DAPT-hoidon yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa on tutkittu

- potilailla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus, yhdistelmänä asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin/tiklopidiinin kanssa (ks. kohta 4.1), sekä
- potilailla, joille on äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia, yhdistelmänä asetyylisalisyylihapon ja tarvittaessa lyhytkestoisen klopidoogreelihoitoon kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annoksen unohtuminen

Jos annos jää ottamatta, potilaan tulee ottaa seuraava tavanomainen suosituksen mukainen annos normaalin aikataulun mukaan. Annosta ei pidä kaksinkertaistaa ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista Rivaxa-valmisteeseen

Kun potilaat siirtyvät K-vitamiinin antagonistihoidosta Rivaxa-hoitoon, INR-arvot (International Normalized Ratio) voivat virheellisesti kohota Rivaxa-valmisteen ottamisen jälkeen. INR-arvoa ei pidä käyttää, koska se ei ole luotettava Rivaxa-valmisteen antikoagulaatiivisen vaikutuksen mittaamiseen (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen Rivaxa-valmisteesta K-vitamiinin antagonisteihin

Antikoagulaatio saattaa olla riittämätöntä siirtymäjaksen aikana, kun siirrytään Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoidoon. Jatkuva riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Rivaxa saattaa suurentaa jo koholla olevaa INR-arvoa. Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoidoon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti K-vitamiinin antagonistihoidoa, kunnes INR on $\geq 2,0$. Siirtymäjaksen kahtena ensimmäisenä päivänä tulee käyttää K-vitamiinin antagonistin tavanomaista aloitusannosta ja sen jälkeen INR-testien mukaista K-vitamiinin antagonistin annosta. Potilaiden saadessa samanaikaisesti sekä Rivaxa-hoitoa että K-vitamiinin antagonistihoidoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta, mutta ennen seuraavaa Rivaxa-annosta. Kun Rivaxa-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Rivaxa-valmisteeseen

Jos potilas saa parhaillaan parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Rivaxa-hoito aloittaa 0–2 tuntia ennen lopetettavan parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyyliset

hepariini) seuraavaa antoajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) käytön keskeyttämisaikajankohdaksi.

Siirtyminen Rivaxa-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

Parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos annetaan ajankohtana, jolloin seuraava Rivaxa-annos otettaisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Suppeat kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittavat, että plasman rivaroksabaanipitoisuus on merkittävästi suurentunut. Tämän vuoksi Rivaxa-valmistetta tulee käyttää harkiten näille potilaille. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rivaxa-tabletit ovat vasta-aiheisia potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti oleellinen verenvuotoriski, mukaan lukien Child–Pugh-luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Ei annosmuutosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Verenvuodon riski lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.4).

Paino

Ei annosmuutosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Sukupuoli

Ei annosmuutosta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rivaxa 2,5 mg -tablettien turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Rivaxa 2,5 mg -tablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Rivaxa on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaxa-tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta.

Murskattu Rivaxa-tabletti voidaan myös antaa mahaletkun kautta sen jälkeen, kun on varmistettu, että mahaletku on oikein paikoillaan. Murskattu tabletti pitää antaa mahaletkun kautta pieneen vesimäärään sekoitettuna, minkä jälkeen letku huuhdellaan vedellä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan suuren verenvuodon merkittävä riski. Näitä voivat olla parhaillaan oleva tai äskettäin ollut maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäinen aivo- tai selkärankavamma; äskettäinen aivo-, selkä- tai silmäleikkaus;

äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven suonikohjut; valtimo- laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatraanieteksilaatti, apiksabaani jne.), paitsi kun antikoagulanttihoito vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen samanaikainen antitromboottinen hoito potilailla, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (ks. kohta 4.4).

Sepel-/ääreisvaltimotaudin samanaikainen hoito asetyylisalisyylihapolla potilailla, joilla on aiemmin ollut hemorraginen tai lakunaarinen aivohalvaus tai mikä tahansa aivohalvaus viimeisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti oleellinen verenvuotoriski, mukaan lukien Child–Pugh-luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohta 5.2).

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaksi kertaa päivässä otettavan Rivaxa 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa yhdistelmänä antitromboottisista lääkeaineista joko pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja klopido greelin/tiklopidiinin yhdistelmän kanssa.

Kaksi kertaa päivässä otettavan Rivaxa 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on suuri iskeemisten tapahtumien riski yhdistelmänä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Kaksi kertaa päivässä otettavan Rivaxa 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu potilailla, joille on äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatioimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia, yhdistelmänä pelkän antitromboottisen asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja lyhytkestoisen klopido greelihoiton kanssa. Jos DAPT-hoito klopido greelillä on tarpeen, sen tulee olla lyhytkestoista. Pitkäkestoista DAPT-hoitoa tulee välttää (ks. kohta 5.1).

Yhdistelmähoitoa muiden antitromboottisten lääkeaineiden, kuten prasugreelin tai tikagrelorin, kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella.

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

Rivaxa-valmistetta, kuten muitakin antikoagulantteja, käytettäessä potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon merkkien havaitsemiseksi. Rivaxa-valmistetta suositellaan käytettäväksi varoen tilanteissa, joissa verenvuotoriski on tavanomaista suurempi. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen verenvuoto, Rivaxa-valmisteen käyttö tulee lopettaa (ks. kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (eli nenäverenvuoto, ienverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto ja sukupuolielinten ja virtsateiden alueen verenvuoto, mukaan lukien poikkeava emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin useammin yksin- tai DAPT-hoidon lisäksi annettavan pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana. Siten hemoglobiinin tai hematokriitin laboratoriomäärityksestä, jos se katsotaan asianmukaiseksi, riittävän kliinisen seurannan lisäksi voi olla apua piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useilla potilaiden alaryhmillä on tavanomaista suurempi verenvuotoriski, kuten seuraavassa esitetään. Tämän vuoksi Rivaxa-valmisteen käyttöä yhdistelmänä DAPT-hoidon kanssa potilaille, joilla

tiedetään olevan suurentunut verenvuotoriski, on arvioitava aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn hyötyyn nähden. Lisäksi näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen seurata huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Jos hemoglobiiniarvo tai verenpaine laskee selittämättömästi, on ryhdyttävä etsimään vuotokohtaa.

Vaikka rivaroksabaanihoidon yhteydessä ei tarvita altistuksen rutiininomaista seurantaa, rivaroksabaanipitoisuuksien mittaamisesta kalibroidulla kvantitatiivisella antifaktori Xa -aktiivisuustestillä saattaa olla hyötyä poikkeustilanteissa, joissa tieto rivaroksabaanialtistuksesta voi auttaa tekemään kliinisiä hoitopäätöksiä esimerkiksi yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa suurentua merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa lisääntyneeseen verenvuotoriskiin. Rivaxa-valmistetta on käytettävä harkiten, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Rivaxa-valmistetta on käytettävä harkiten, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja potilas saa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka suurentavat rivaroksabaanipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaxa-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilas saa samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) tai HIV-proteasaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat suurentaa plasman rivaroksabaanipitoisuutta kliinisesti oleellisesti (keskimäärin 2,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa lisääntyneeseen verenvuotoriskiin (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkevalmisteilla, kuten tulehduskipulääkkeillä (NSAIDEilla), asetyylisalisyylihapolla ja verihiihtaleiden estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeet) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeet). Potilaille, joilla on haavaisen maha-suolisairauden riski, voidaan harkita asianmukaista ennaltaehkäisevää hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Potilaiden, jotka saavat Rivaxa-valmistetta ja antitromboottisia lääkkeitä, tulee saada samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAIDEja) vain, jos hyödyt ovat verenvuotoriskiä suuremmat.

Muut verenvuodon riskitekijät

Rivaroksabaania ei muiden antitromboottisten lääkkeiden tavoin suositella potilaille, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten

- synnynnäisiä tai hankinnaisia verenvuotohäiriöitä
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine, joka ei ole hoitotasapainossa
- muu maha-suolikanavan sairaus (ilman aktiivista haavaumaa), joka voi johtaa vuotokomplikaatioihin (esim. tulehdusellinen suolistosairaus, esofagiitti, gastriitti ja ruokatorven refluksitauti)
- vaskulaarinen retinopatia
- keuhkoputkien laajentuma tai aiempi keuhkoverenvuoto.

Sitä tulee käyttää varoen akuuttia sepelvaltimotautia ja sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla

- jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita ja saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidogreelin tai tiklopidiinin kanssa. Hoidon yksilöllinen hyöty-riskiarvio on tehtävä säännöllisin väliajoin.
- joiden paino on alhainen (< 60 kg) ja jotka saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidogreelin tai tiklopidiinin kanssa.

- joilla on sepelvaltimotauti ja vaikea-asteinen oireinen sydämen vajaatoiminta. Tutkimustiedot osoittavat, että nämä potilaat saattavat hyötyä rivaroksabaanihoidosta muita vähemmän (ks. kohta 5.1).

Syöpäpotilaat

Potilailla, joilla on syöpätauti, voi olla samanaikaisesti tavanomaista suurempi verenvuotojen ja verisuonitukosten riski. Aktiivista syöpää sairastavien potilaiden antitromboottisen hoidon hyötyä on punnittava verenvuotoriskiä nähdessä yksilöllisesti riippuen kasvaimen sijainnista, antineoplastisesta hoidosta ja sairauden levinneisyysasteesta. Maha-suolikanavassa tai sukupuolielimissä ja virtsateissä sijaitseviin kasvaimiin on rivaroksabaanihoidon aikana liittynyt lisääntynyt verenvuotoriski. Rivaroksabaanin käyttö potilaille, joilla on pahanlaatuisia kasvaimia ja joiden vuotoriski on suuri, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Rivaroksabaania ei pidä antaa tromboosin estolääkityksenä potilaille, joille on äskettäin tehty aorttatekoläpän perkutaaninen asennus (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa sen tueksi, että Rivaxa-valmisteella saataisiin riittävä antikoagulaatio tässä potilasryhmässä. Rivaxa-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suoria oraalisia antikoagulantteja, mukaan lukien rivaroksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet), hoitoon suorilla oraalisilla antikoagulanteilla saattaa liittyä enemmän toistuvia verisuonitukoksia kuin K-vitamiinin antagonistihoidon.

Potilaat, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus ja/tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneet potilaat

Rivaxa 2,5 mg -valmiste on vasta-aiheista akuutin sepelvaltimotaudin hoitoon potilaille, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ks. kohta 4.3). Tutkimuksissa on ollut vain harvoja akuuttia sepelvaltimotautia sairastavia potilaita, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, mutta saatavilla olevat suppeat tehoa koskevat tiedot osoittavat, että nämä potilaat eivät hyödy hoidosta.

Potilaat, joilla on sepel-/ääreisvaltimotauti

Tutkimuksissa ei ollut sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavia potilaita, joilla oli aiemmin ollut hemorraginen tai lakunaarinen aivohalvaus tai joilla oli ollut iskeeminen tai ei-lakunaarinen aivohalvaus edeltävän kuukauden aikana (ks. kohta 4.3).

Tutkimuksissa ei ollut potilaita, joille oli äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia ja joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Rivaxa 2,5 mg -valmisteen käyttöä on vältettävä tällaisilla potilailla, jotka saavat DAPT-hoitoa.

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on neuraksiaalisten puudutusten (spinaali-/epiduraalipuudutuksen) tai spinaali-/epiduraalipunktion yhteydessä pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman kehittymisen riski. Epiduraalisten kestopatenttien postoperatiivinen käyttö tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä näiden tapahtumien riskiä. Riskiä voi lisätä myös traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen tunnottomuus tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty riskin nähdessä potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan antikoagulanttilääkitystä tromboosiprofylaksina. Rivaxa 2,5 mg -tablettien käytöstä antitromboottisten lääkkeiden kanssa tällaisissa tilanteissa ei ole kliinistä kokemusta. Verihiutaleiden estäjien käyttö on lopetettava valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Neuraksiaaliseen (epiduraaliseen/spinaaliseen) puudutukseen tai spinaalipunktioon ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto tai lannepisto on parasta ajoittaa ajankohtaan, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.2). Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa.

Annossuosituksen ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, Rivaxa 2,5 mg -tablettien käyttö pitää keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 12 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen. Jos potilaalle tehdään elektiivinen leikkaus ja antitromboottinen vaikutus halutaan välttää, verihiutaleiden estäjien käyttö on lopetettava valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Jos toimenpidettä ei voida siirtää myöhemmäksi, lisääntyneitä verenvuotoriskiä on arvioitava suhteessa toimenpiteen kiireellisyyteen.

Rivaxa-hoitoa tulee jatkaa mahdollisimman pian invasiivisen tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen edellyttäen, että kliininen tilanne sallii sen ja riittävä hemostaasi on hoitavan lääkärin arvion mukaan varmistettu (ks. kohta 5.2).

Läkkäät potilaat

Korkea ikä voi lisätä verenvuodon riskiä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Dermatologiset reaktiot

Rivaroksabaanin markkinoille tulon jälkeen sen käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon varhaisvaiheessa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Rivaroksabaanin käyttö pitää lopettaa heti, jos havaitaan vaikea-asteista ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai on voimakasta ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

Rivaxa sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg kerran päivässä) tai ritonavirin (600 mg kaksi kertaa päivässä) kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni 2,6-/2,5-kertaiseksi ja rivaroksabaanin keskimääräinen C_{max} -arvo suureni 1,7-/1,6-kertaiseksi; se lisää farmakodynaamisia vaikutuksia merkittävästi ja saattaa siten johtaa suurempaan verenvuotoriskiin. Tämän vuoksi Rivaxa-valmisteen käyttöä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä, ei suositella. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Vaikuttavat aineet, jotka estävät voimakkaasti vain toista rivaroksabaanin eliminaatioreiteistä eli joko CYP3A4:ää tai P-gp:tä, oletettavasti suurentavat rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa vähemmän. Esimerkiksi klaritromysiini (500 mg kaksi kertaa päivässä), jota pidetään voimakkaana CYP3A4:n estäjänä ja kohtalaisena P-gp:n estäjänä, suurensi rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi. Yhteisvaikutus klaritromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellinen suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkittävä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: ks. kohta 4.4).

CYP3A4:ää ja P-gp:tä kohtalaisesti estävä erytromysiini (500 mg kolme kertaa päivässä) suurensi rivaroksabaanin keskimääräiset AUC- ja C_{max} -arvot 1,3-kertaisiksi. Yhteisvaikutus erytromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellinen suurimmalle osalle potilaista, mutta se voi olla merkittävä suuren riskin potilaille.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla erytromysiini (500 mg kolme kertaa päivässä) suurensi rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,8-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Keskiarvoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla erytromysiini suurensi rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 2,0-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Erytromysiinillä on additiivinen vaikutus munuaisten vajaatoimintaan (ks. kohta 4.4).

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä, suurensi rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellinen suurimmalle osalle potilaista, mutta voi olla merkittävä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

Rivaroksabaanin ja dronedaronin yhteiskäyttöä pitää välttää, koska kliinistä tietoa yhteiskäytöstä dronedaronin kanssa on vähän.

Antikoagulantit

Kun enoksapariinia (40 mg:n kerta-annos) annettiin yhdessä rivaroksabaanin (10 mg:n kerta-annos) kanssa, havaittiin additiivinen vaikutus antifaktori Xa -aktiivisuuteen, mutta ei muita vaikutuksia hyytymiskokeisiin (protrombiiniaika [PT], aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika [aPTT]).

Enoksapariini ei vaikuttanut rivaroksabaanin farmakokinetiikkaan.

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla antikoagulanteilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) / verihutaleiden estäjät

Kun rivaroksabaania (15 mg) ja 500 mg naprokseenia annettiin samanaikaisesti, ei havaittu kliinisesti oleellista vuotoajan pidentymistä. Joillakin yksilöillä farmakodynaaminen vaste saattaa kuitenkin voimistua.

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti 500 mg:n asetyyilisilylihapponoksen kanssa, kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu.

Klopidogreelin (300 mg:n latausannos ja sen jälkeen 75 mg:n ylläpitoannos) ei todettu aiheuttavan farmakokineettistä yhteisvaikutusta rivaroksabaanin (15 mg) kanssa, mutta todettiin potilaiden eräessä alaryhmässä vuotoajan oleellinen pidentyminen, joka ei korreloinut verihutaleiden aggregaatioon eikä P-selektiini- tai GPIIb/IIIa-reseptoripitoisuuksiin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaisesti hoitoa tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien asetyyilisilylihappono) ja verihutaleiden estäjillä, sillä nämä lääkevalmisteet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-lääkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, mikä johtuu näiden lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin kliinisessä ohjelmassa samanaikaisesti rivaroksabaanin kanssa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin suurten tai muiden kuin suurten kliinisesti oleellisten verenvuotojen numeerisesti suurempi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden hoidon vaihtaminen K-vitamiinin antagonisti varfariinista (INR 2,0–3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0–3,0) pidensi protrombiiniaikaa / suurensi INR-arvoa (Neoplastin) enemmän kuin additiivisesti (yksilöllisiä INR-arvoja jopa 12 voidaan havaita), kun taas vaikutukset aPTT-arvoon, tekijä Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin (ETP) olivat additiivisia.

Jos rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten testaaminen on tarpeen siirtymäjakson aikana, antifaktori Xa -aktiivisuutta, PiCT:tä ja Heptestiä voidaan käyttää, sillä varfariini ei vaikuttanut näihin testeihin. Neljäntenä päivänä viimeisen varfariiniannoksen jälkeen kaikki testit (mukaan lukien PT, aPTT, faktori Xa -aktiivisuuden estyminen ja ETP) kuvastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta.

Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjakson aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C_{trough} -vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaaniannoksesta), sillä tässä vaiheessa rivaroksabaani vaikuttaa vain minimaalisesti INR-testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoijat

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusoijan rifampisiin kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni noin 50 % ja sen farmakodynaamiset vaikutukset vähenivät vastaavasti. Rivaroksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden (esim. fenytoiini, karbamatsapiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa saattaa myös pienentää rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden antamista samanaikaisesti tulee välttää, ellei potilasta seurata tarkasti tromboosin merkkien ja oireiden varalta.

Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti), digoksiinin (P-gp:n substraatti), atorvastatiinin (CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti) tai omepratsolin (protonipumpun estäjä) kanssa. Rivaroksabaani ei estä eikä indusoi mitään tärkeitä CYP-isoformeja, kuten CYP3A4:ää. Ruoan kanssa ei todettu kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Laboratorioparametrit

Vaikutus hyytymisparametreihin (esim. PT, aPTT, Heptest) on rivaroksabaanin vaikutustavan perusteella oletetun mukainen (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rivaxa on vasta-aiheista raskauden aikana mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska rivaroksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tulemista rivaroksabaanin hoidon aikana.

Imetys

Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettäville naisille ei ole varmistettu. Eläimistä saadut tiedot osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Rivaxa-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Rivaxa-hoidosta.

Hedelmällisyys

Rivaroksabaanilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia ihmisillä, joissa olisi arvioitu vaikutuksia hedelmällisyyteen. Uros- ja naarasrotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rivaxa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtymisten (melko harvinainen) ja huimauksen (yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla esiintyy näitä haittavaikutuksia, ei pidä ajaa ajoneuvoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Rivaroksabaanin turvallisuutta on arvioitu 13:ssa vaiheen III avaintutkimuksessa (ks. taulukko 1).

Rivaroksabaanille altistettiin yhteensä 69 608 aikuispotilasta 19:ssä vaiheen III tutkimuksessa ja 488 pediatrista potilasta kahdessa vaiheen II ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa.

Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja hoidon maksimikesto aikuisilla ja lapsilla tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Hoidon maksimikesto
Laskimotromboemboolioiden (VTE) ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoemboolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarista eteisvärinää	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	5 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Rivaroksabaania saavilla potilailla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat verenvuodot (ks. kohta 4.4 ja Kuvaus valituista haittavaikutuksista) (taulukko 2). Yleisimmin raportoituja verenvuotoja olivat nenäverenvuoto (4,5 %) ja maha-suolikanavan verenvuoto (3,8 %).

Taulukko 2. Verenvuoto-* ja anemiatapahtumien ilmaantuvuus rivaroksabaanille altistuneilla potilailla kaikissa päätökseen saatetuissa aikuisilla ja lapsilla tehdyssä vaiheen III tutkimuksissa

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	39,5 % potilaista	4,6 % potilaista
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarista eteisvärinää	28/100 potilasvuotta	2,5/100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	22/100 potilasvuotta	1,4/100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla	6,7/100 potilasvuotta	0,15/100 potilasvuotta**
	8,38/100 potilasvuotta [#]	0,74/100 potilasvuotta*** [#]

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

** COMPASS-tutkimuksessa anemian ilmaantuvuus oli vähäistä, kun käytettiin valikoivaa häiritä tapahtumien keräystapaa.

*** Käytössä oli valikoiva häiritä tapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo häirtävaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen häirtävaikutusten esiintymistiheydet luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Kaikki häirtävaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
Anemia (ml. vastaavat laboratorio-parametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombosytopenia			

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Iänverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-suolikanavan kivut sekä vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			
Maksa ja sappi				
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, suurentunut bilirubiinipitoisuus, suurentunut veren alkalisin fosfataasin pitoisuus ^A , suurentunut GGT-pitoisuus ^A	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος				
Kutina (ml. melko harvinaiset yleistyneen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, ihon ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Raajakipu ^A	Hemartroosi	Lihasset		Verenvuodosta aiheutuva lihasaitio- oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatie				
Urogenitaali-kanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen)				Munuaisten vajaatoiminta / akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema ^A		
Tutkimukset				
	Suurentunut LDH-pitoisuus ^A , suurentunut lipaasipitoisuus ^A , suurentunut amylaasipitoisuus ^A			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot				

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontuusio, haavaerite ^A		Vaskulaarinen pseudoaneurysma ^C		

- A: havaittu VTE:n ehkäisyhoidossa aikuisilla potilailla, joille oli tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus
- B: havaittu hyvin yleisenä SLT:n ja KE:n hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä < 55-vuotiailla naisilla
- C: havaittu melko harvinaisena ateroskleroottisten tapahtumien ehkäisyssä akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)
- * Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta määritetty valikoiva haittatapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyysin jälkeen ei todettu haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymistä eikä uusia haittavaikutuksia.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Rivaxa-valmisteen käyttöön saattaa farmakologisen vaikutustavan vuoksi liittyä lisääntynyt piilevän tai ilmeisen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Merkit, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon sijainnin ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 Verenvuodon tyrehtyttäminen). Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (eli nenä, ien, maha-suolikanava, urogenitaalialue, mukaan lukien poikkeava emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin laboratoriomäärityksestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja ilmeisen verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli määritystä pidetään tarkoituksenmukaisena. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyillä potilasryhmillä, kuten potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva vaikea-asteisesti korkea verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 Verenvuotoriski).

Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään.

Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu sydäniskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista.

Tunnettuja vaikea-asteisesta verenvuodosta aiheutuvia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa, tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu rivaroksabaanin yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa antikoagulanttihoitoa saaneen potilaan vointia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta Verenvuodon tyrehtyttäminen). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sitä suuremmilla rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla oletetaan olevan maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen altistuksen lisääntymistä plasmassa.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen on käytettävissä spesifinen vastalääke (andeksaneetti alfa; ks. andeksaneetti alfan valmisteyhteenveto).

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan harkita lääkehiilen käyttöä imeytymisen vähentämiseksi.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5–13 tuntia (ks. kohta 5.2). Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja sijainnin mukaan. Oireisiin annetaan tarpeen mukaan asianmukaista hoitoa, kuten mekaaninen kompressio (esim. vaikea-asteisessa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteiden (punasolutiiviste tai jääplasma, riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto.

Jos verenvuotoa ei saada edellä mainituin toimenpitein hallintaan, pitää harkita joko spesifisen hyytymistekijä Xa:n estäjän vastalääkkeen (andeksaneetti alfa) antamista kumoamaan rivaroksabaanin farmakodynaaminen vaikutus tai tiettyjen hyytymistekijävalmisteiden, kuten protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC), aktivoitun protrombiinikompleksikonsentraatin (APCC) tai rekombinantin tekijä VIIa:n (r-FVIIa) antamista. Tällä hetkellä on kuitenkin hyvin vähän kliinistä kokemusta näiden lääkevalmisteiden käytöstä rivaroksabaania saaville henkilöille. Suositus perustuu myös suppeisiin prekliinisiin tietoihin. Rekombinantin tekijä VIIa:n uudelleen antamista pitää harkita ja annos titrata verenvuodon vähenemisestä riippuen. Suurten verenvuotojen yhteydessä tulee harkita veren hyytymiseen erikoistuneen lääkärin konsultointia mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 5.1).

Protamiinisulfaatti ja K-vitamiini eivät oletettavasti vaikuta rivaroksabaanin veren hyytymistä ehkäisevään vaikutukseen. Kokemusta traneksaamihapon käytöstä rivaroksabaania saaville henkilöille on vähän ja aminokapronihapon ja aprotiniinin käytöstä ei lainkaan. Systeemisen hemostaatin desmopressiinin hyödyistä ei ole tieteellisiä todisteita eikä sen käytöstä rivaroksabaania saaville henkilöille ole kokemusta. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei oletettavasti ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, ATC-koodi: B01AF01

Vaikutusmekanismi

Rivaroksabaani on hyvin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä, joka on suun kautta otettuna biologisesti hyödynnettävissä. Hyytymistekijä Xa:n estyminen häiritsee veren hyytymiskaskadin ulkoista ja sisäistä reittiä ja siten estää sekä trombiinin muodostumisen että hyytymien kehittymisen. Rivaroksabaani ei estä trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II), eikä vaikutuksia verihutaleisiin ole osoitettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen havaittiin estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden läheisesti plasmassa olevien pitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrittäksessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla

reagensseilla voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muiden antikoagulanttien yhteydessä. Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoamista terveillä aikuisilla (n = 22) selvittäneessä kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä protrombiinikompleksikonsentraatti (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä protrombiinikompleksikonsentraatti (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatti lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatti noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatilla oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannon muutosten kumoamisessa kuin neljän hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatilla (ks. kohta 4.9). Myös aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen arviointiin. Kliinisessä hoidossa koagulaatioparametrien rutiiniluonteinen tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanin hoidon aikana. Rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroituilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

Rivaroksabaanin kliininen tutkimusohjelma suunniteltiin osoittamaan rivaroksabaanin teho kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen ehkäisyssä tutkittavilla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus (ST-nousuinfarkti [STEMI], sydäninfarkti ilman ST-nousua [NSTEMI] tai epästabili angina [UA]). Keskeisessä kaksoissokkoutetussa ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksessa 15 526 potilasta jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1:1 kolmeen eri hoitoryhmään: rivaroksabaani 2,5 mg suun kautta kaksi kertaa päivässä, 5 mg suun kautta kaksi kertaa päivässä tai lumelääke kaksi kertaa päivässä samanaikaisesti pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin (klopidogreelin tai tiklopidiinin) yhdistelmän kanssa. Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla alle 55-vuotiailla potilailla tuli olla joko diabetes mellitus tai aiemmin sairastettu sydäninfarkti. Hoitoajan mediaani oli 13 kuukautta, ja hoidon kokonaiskesto oli lähes 3 vuotta. Potilaista 93,2 % sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin yhdistelmää ja 6,8 % vain asetyylisalisyylihappoa. DAPT-hoitoa saavista potilaista 98,8 % sai klopidogreelia, 0,9 % sai tiklopidiinia ja 0,3 % sai prasugreeliä. Potilaat saivat ensimmäisen rivaroksabaaniannoksen vähintään 24 tunnin ja enintään 7 päivän (keskiarvo 4,7 päivää) kuluttua sairaalaan tulosta, kuitenkin mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin (mukaan lukien revaskularisaatiomenpiteet) jälkeen ajankohtana, jolloin parenteraalinen antikoagulaatiohoito tavallisesti lopetettaisiin.

Rivaroksabaani vähensi sekä annoksena 2,5 mg kaksi kertaa päivässä että annoksena 5 mg kaksi kertaa päivässä entisestään kardiovaskulaaristen tapahtumien ilmaantuvuutta, kun taustalla oli tavanomainen antitromboottinen lääkitys. Annos 2,5 mg kaksi kertaa päivässä vähensi kuolleisuutta, ja siitä on näyttöä, että pienemmästä annoksesta aiheutui pienempi verenvuotoriski. Tämän vuoksi aikuisille potilaille, joilla on ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja joiden sydämen biomarkerit ovat koholla, suositellaan antamaan aterotromboottisten tapahtumien ehkäisemiseen 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä samanaikaisesti pelkän asetyylisalisyylihapon tai asetyylisalisyylihapon ja joko klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa.

Rivaroksabaani vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi tehon ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen esiintyvyyttä. Hyötyyn vaikutti erityisesti kardiovaskulaarikuoleman ja sydäninfarktin väheneminen; se ilmeni varhaisessa vaiheessa, ja hoitovaikutus säilyi vakaana koko hoitojakson ajan (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Myös tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman (mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) esiintyvyys väheni merkittävästi. Retrospektiivinen lisäanalyysi osoitti nimellisesti merkittävän laskun stenttitromboosin ilmaantuvuusluvussa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4). Turvallisuuteen liittyvän pääasiallisen lopputuloksen (ei ohitusleikkaukseen liittyvä, TIMI-määritelmän mukainen suuri verenvuoto) ilmaantuvuus oli rivaroksabaanin hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla (ks. taulukko 6). Ilmaantuvuusluvut olivat kuitenkin

kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia, laskimonsisäistä inotrooppista lääkettä vaativaa hypotensiota ja verenvuodon vaatimia kirurgisia toimenpiteitä koskevien osa-alueiden osalta tasapainossa rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä.

Taulukossa 5 on esitetty tehoa koskevat tulokset potilaista, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Turvallisuutta koskevat tulokset olivat tässä potilaiden alaryhmässä, joille oli tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, verrannolliset turvallisuutta koskevien kokonaistulosten kanssa.

Tutkimuspotilasjoukosta 80 %:lla oli kohonneet biomarkkeriarvot (troponiini tai CK-MB), mutta ei aiempaa aivohalvausta / ohimenevää aivoverenkiertohäiriötä. Myös tämän potilasjoukon tulokset olivat yhdenmukaiset tehoa ja turvallisuutta koskevien kokonaistulosten kanssa.

Taulukko 4: Vaiheen III ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin akuutti sepelvaltimotautikohtaus ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kaksi kertaa päivässä N = 5 114 n (%) Riskisuhte (95 % :n luottamusväli) p-arvo ^{b)}	Lumelääke N = 5 113 n (%)
Kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulaarikuolema	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Sydäninfarkti	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Aivohalvaus	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttitromboosi	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifioidun hoitoaikeen mukainen analyysijoukko (stenttitromboosia koskeva hoitoaikeen mukainen kokonaisanalyysijoukko)

b) verrattuna lumelääkkeeseen; log rank -testin p-arvo

* tilastollisesti parempi

** nimellisesti merkitsevä

Taulukko 5: Vaiheen III ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset potilaista, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kaksi kertaa päivässä N = 3 114 n (%) Riskisuhte (95 % :n luottamusväli) p-arvo ^{b)}	Lumelääke N = 3 096 n (%)
Kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulaarikuolema	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Sydäninfarkti	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoinenpide ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kaksi kertaa päivässä N = 3114 n (%) Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo ^{b)}	Lumelääke N = 3096 n (%)
Aivohalvaus	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttitromboosi	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

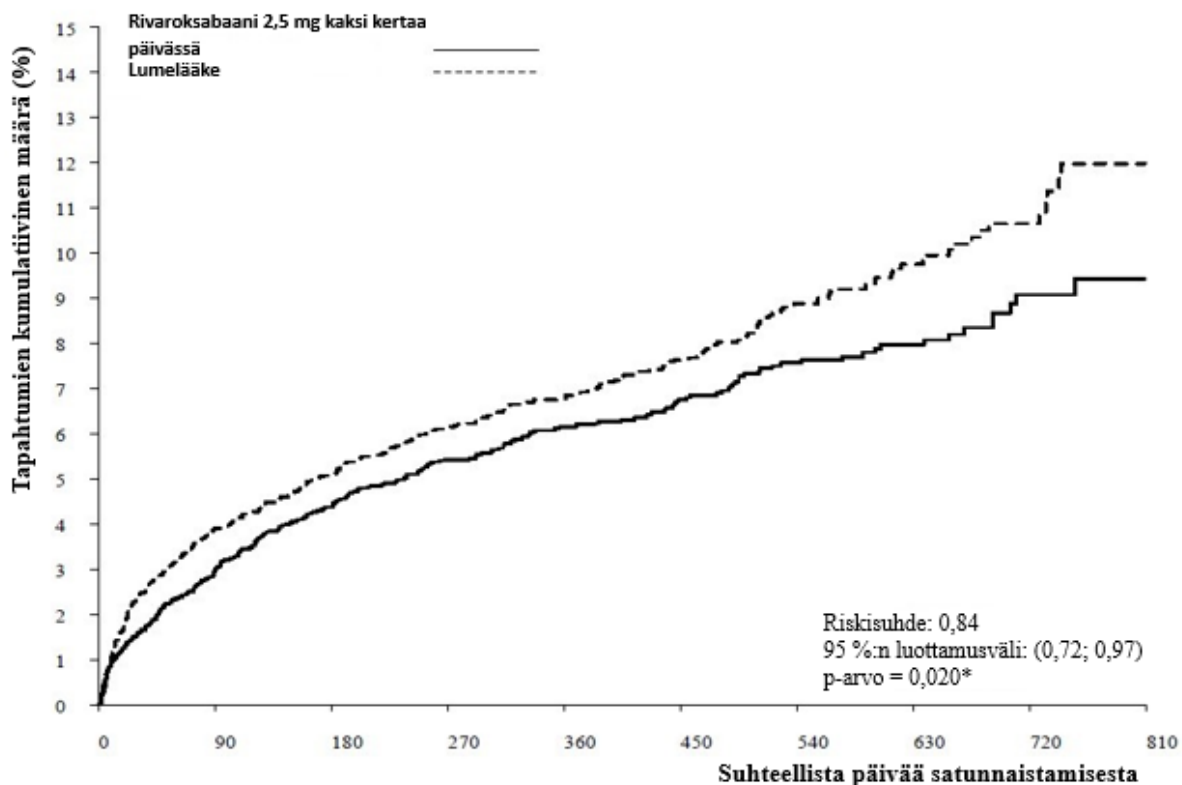
- a) modifioidun hoitoaikeen mukainen analyysijoukko (stenttitromboosia koskeva hoitoaikeen mukainen kokonaisanalyysijoukko)
- b) verrattuna lumelääkkeeseen; log rank -testin p-arvo
- ** nimellisesti merkitsevä

Taulukko 6: Vaiheen III ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin akuutti sepelvaltimotautikohtaus ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kaksi kertaa päivässä N = 5115 n (%) Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo ^{b)}	Lumelääke N = 5125 n (%)
Ei ohitusleikkaukseen liittyvä, TIMI-määritelmän mukainen suuri verenvuoto	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Kuolemaan johtanut verenvuoto	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Oireinen kallonsisäinen verenvuoto	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotensio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista lääkehoitoa	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Verenvuodon vaatima kirurginen toimenpide	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Verensiirto, jossa annetaan 4 yksikköä tai enemmän verta 48 tunnin kuluessa	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) turvallisuuspopulaatio, lääkehoidon aikana
- b) verrattuna lumelääkkeeseen; log rank -testin p-arvo
- * tilastollisesti merkitsevä

Kuva 1: Tehon ensisijaisen päätte tapahtuman (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ensimmäiseen ilmenemiseen kulunut aika



Riskiryhmän potilaiden lkm										
Rivaroksabaani	5114	4431	3943	3199	2609	2005	1425	878	415	89
Lumelääke	5113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421	87

Sepel-/ääreisvaltimotauti

Vaiheen III COMPASS-tutkimus (27 395 potilasta, 78,0 % miehiä, 22,0 % naisia) osoitti rivaroksabaanin tehon ja turvallisuuden kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen yhdistelmäpäättötapahtuman ehkäisyssä sepelvaltimotautipotilailla tai oireista ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on suuri iskeemisten tapahtumien riski. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 23 kuukautta, ja seuranta-aika oli pisimmillään 3,9 vuotta.

Tutkittavat, joilla ei ollut jatkuvaa tarvetta protonipumpun estäjähoidolle, satunnaistettiin pantopratsoli- tai lumelääkeryhmiin. Kaikki potilaat satunnaistettiin sitten suhteessa 1:1:1 hoitoryhmiin 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä/100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä, 5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä tai pelkästään 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä sekä niitä vastaaviin lumelääkeannoksiin.

Sepelvaltimotautipotilailla oli monen suonen sepelvaltimotauti ja/tai oli aiemmin ollut sydäninfarkti. Alle 65-vuotiailla potilailla vaadittiin kahden tai useamman elimen valtimopuustossa todettu ateroskleroosi tai vähintään kaksi muuta kardiovaskulaarista riskitekijää.

Ääreisvaltimotautipotilaille oli tehty aiempia toimenpiteitä, kuten ohitusleikkaus, verisuonen pallolaajennus tai raajan tai jalkaterän amputaatio valtimosairauden tai katkokävelyn vuoksi, kun potilaalla oli nilkan ja käsivarren verenpainesuhde < 0,90 ja/tai merkittävä ääreisvaltimon ahtauma, aiempi kaulavaltimon revaskularisaatio tai oireeton kaulavaltimon ahtauma $\geq 50\%$.

Poissulkukriteereitä olivat DAPT-hoidon tai muun antitromboottisen hoidon tarve asetyylisalisyylihappoa lukuun ottamatta tai suun kautta otettavan antikoagulanttihoitoon tarve. Pois suljettiin myös potilaat, joilla oli suuri verenvuotoriski, sydämen vajaatoiminta ja ejektiofraktio

< 30 % tai New York Heart Association -luokka III–IV tai joilla oli ollut iskeeminen, ei-lakunaarinen aivohalvaus edeltäneen 1 kuukauden aikana tai anamneesissa hemorraginen tai lakunaarinen aivohalvaus.

Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdistelmänä 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksen kerran päivässä kanssa oli 100 mg asetyylisalisyylihappoannosta parempi ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman eli kardiovaskulaarikuolemien, sydäninfarktien sekä aivohalvausten vähentämisessä (ks. taulukko 7 ja kuva 2).

Ensisijaisessa turvallisuutta koskevassa lopputuloksessa (modifioidun ISTH-määritelmän mukaiset suuret verenvuototapahtumat) havaittiin merkittävää lisääntymistä potilailla, jotka saivat 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä yhdistelmänä 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa kerran päivässä verrattuna potilaisiin, jotka saivat 100 mg asetyylisalisyylihappoa (ks. taulukko 8).

Ensisijaisen tehoa koskevan lopputuloksen osalta 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä yhdistelmänä käsittävän hoito-ohjelman havaittu hyöty verrattuna 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksen antamiseen kerran päivässä oli riskisuhteena ilmaistuna 0,89 (95 %:n luottamusväli 0,7–1,1) \geq 75-vuotiailla potilailla (ilmaantuvuus: 6,3 % vs. 7,0 %) ja 0,70 (95 %:n luottamusväli 0,6–0,8) < 75-vuotiailla potilailla (3,6 % vs. 5,0 %). Modifioidun ISTH-määritelmän mukaisen suuren verenvuodon osalta havaittu riskin suureneminen oli riskisuhteena ilmaistuna 2,12 (95 %:n luottamusväli 1,5–3,0) \geq 75-vuotiailla potilailla (5,2 % vs. 2,5 %) ja 1,53 (95 %:n luottamusväli 1,2–1,9) < 75-vuotiailla potilailla (2,6 % vs. 1,7 %).

Kerran päivässä otetusta 40 mg:n pantopratsoliannoksesta antitromboottisen tutkimuslääkkeen lisänä ei ollut hyötyä maha-suolikanavan yläosan tapahtumien (eli maha-suolikanavan yläosan verenvuodon, maha-suolikanavan yläosan haavauman tai maha-suolikanavan yläosan tukoksen tai perforaation yhdistelmän) ehkäisyssä potilailla, joilla ei ollut kliinistä tarvetta käyttää protonipumpun estäjäjä. Maha-suolikanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuusluku oli 0,39 sataa potilasvuotta kohti 40 mg pantopratsolia kerran päivässä käyttäneiden ryhmässä ja 0,44 sataa potilasvuotta kohti lumelääkettä kerran päivässä käyttäneiden ryhmässä.

Taulukko 7: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}					
	Rivaroksabaanin 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyylisalisyylihapon 100 mg kerran päivässä yhdistelmä N = 9 152		100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N = 9 126		Riskisuhte (95 % :n luottamusväli)	p-arvo ^{b)}
	Potilaat, joilla tapahtumia	KM, %	Potilaat, joilla tapahtumia	KM, %		
Aivohalvaus, sydäninfarkti tai kardiovaskulaari-kuolema	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- aivohalvaus	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- sydäninfarkti	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- kardiovaskulaari-kuolema	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	

Tutkimuspopulaatio	Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}				
Hoitoannos	Rivaroksabaanin 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyylisalisyylihapon 100 mg kerran päivässä yhdistelmä N = 9 152		100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N = 9 126		
	Potilaat, joilla tapahtumia	KM, %	Potilaat, joilla tapahtumia	KM, %	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli)
Akuutti raajan iskemia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)

a) hoitoaikeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

b) verrattuna 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannokseen; log rank -testin p-arvo

* Ensisijaisen tehoa koskevan lopputuloksen vähenemä oli tilastollisesti parempi.

KM, %: kumulatiivisen ilmaantuvuusrisikin 900 päivän kohdalla lasketut Kaplan–Meier-estimaatit

Taulukko 8: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaanin 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyylisalisyylihapon 100 mg kerran päivässä yhdistelmä N = 9 152 n (kum. riski, %)	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N = 9 126 n (kum. riski, %)	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo^{b)}
Modifioidun ISTH-määritelmän mukainen suuri verenvuoto	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- kuolemaan johtanut verenvuoto	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- oireinen verenvuoto kriittisessä elimessä (ei kuolemaan johtanut)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- uusintaleikkausta vaatinut verenvuoto leikkausalueella (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- sairaalahoitoon johtanut verenvuoto (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä, ei uusintaleikkausta vaatinut)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- vähintään yksi yö sairaalassa	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- ei öitä sairaalassa	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Suuri maha-suolikanavan verenvuoto	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Suuri kallonsisäinen verenvuoto	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

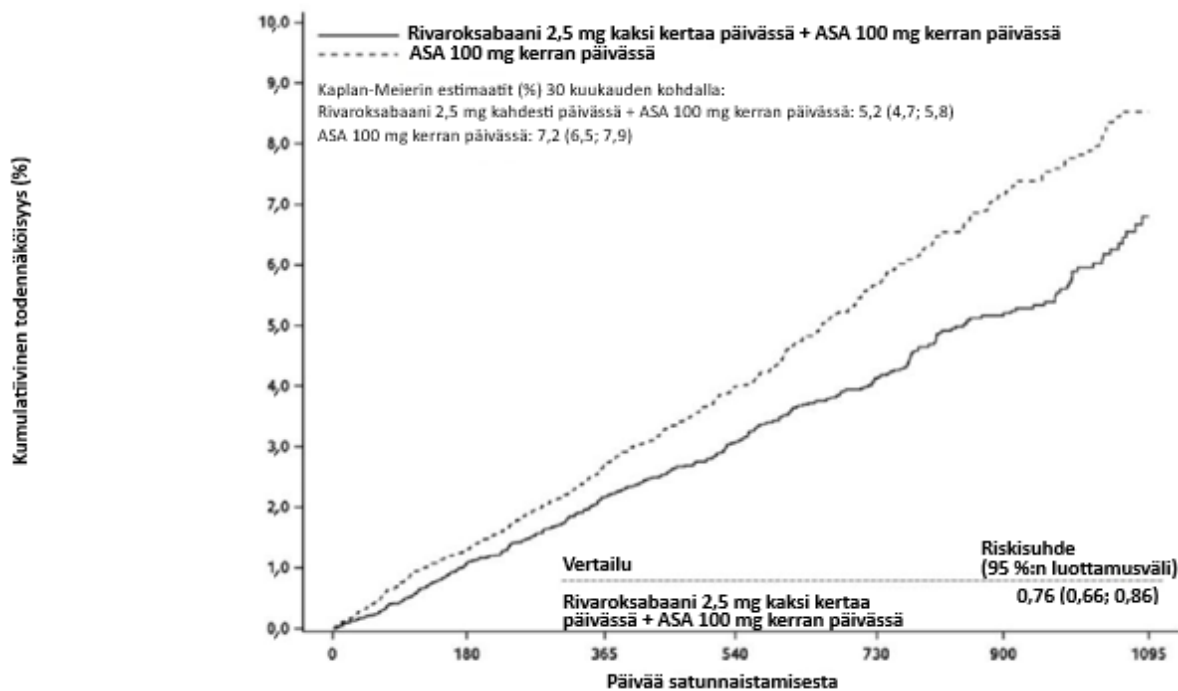
a) hoitoaikeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

b) verrattuna 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannokseen; log rank -testin p-arvo

kum. riski: kumulatiivinen ilmaantuvuusriski 30 kuukauden kohdalla (Kaplan–Meier-estimaatit); ISTH:

International Society on Thrombosis and Haemostasis

Kuva 2: Ensisijaisen tehoa koskevan lopputuloksen (aivohalvaus, sydäninfarkti tai kardiovaskulaarikuolema) ensimmäiseen ilmenemiseen kulunut aika COMPASS- tutkimuksessa



Riskiryhmän potilaiden lkm							
Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä + ASA 100 mg kerran päivässä	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASA 100 mg kerran päivässä	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

Oireisen ääreisvaltimotaudin takia äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide

VOYAGER PAD -tutkimus oli vaiheen III kaksoissokkoutettu avaintutkimus, jossa 6 564 potilasta, joille oli äskettäin tehty onnistuneesti alaraajan revaskularisaatiotoimenpide (kirurginen tai endovaskulaarinen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien) oireisen ääreisvaltimotaudin takia, satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen antitromboottista hoitoa saavaan ryhmään: 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä. Potilaat saivat käyttää lisäksi klopidogreelia vakioannoksena kerran päivässä enintään 6 kuukauden ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa rivaroksabaanin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmän teho ja turvallisuus sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen, kardiovaskulaarikuoleman, akuutin raajaiskemian tai vaskulaarisista syistä tehtävän suuren amputaation ehkäisyssä potilailla, joille oli äskettäin tehty onnistuneesti alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat vähintään 50-vuotiaita ja heillä oli dokumentoitu keskivaikkea tai vaikea oireinen alaraajan ateroskleroottinen ääreisvaltimotauti, joka oli todennettu kaikilla seuraavilla tavoilla: kliinisesti (toiminnallisia rajoituksia), anatomisesti (kuvantamistutkimuksissa näyttöä distaalisen tai ulomman lonkkavaltimon ääreisvaltimotaudista) ja hemodynaamisesti (nilkka-olkavarsipainesuhde [ABI] ≤ 0,80 tai varvas-olkavarsipainesuhde [TBI] ≤ 0,60 potilailla, joille ei ollut tehty aiempia raajan revaskularisaatiotoimenpiteitä, tai ABI ≤ 0,85 tai TBI ≤ 0,65 potilailla, joille oli tehty aiemmin jokin raajan revaskularisaatiotoimenpide). Tutkimukseen ei otettu potilaita, jotka tarvitsivat DAPT-hoitoa yli 6 kuukauden ajan tai mitä tahansa muuta antitromboottista hoitoa kuin asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia tai oraalista antikoagulanttihoitoa, eikä potilaita, joilla oli aiemmin ollut kallonsisäinen verenvuoto, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, eikä myöskään potilaita, joiden eGFR oli < 15 ml/min.

Seuranta kesti keskimäärin 24 kuukautta ja enintään 4,1 vuotta. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 67 vuotta, ja 17 % potilaista oli yli 75-vuotiaita. Indeksirevaskularisaatiotoimenpiteen ja tutkimushoidon aloittamisen välisen ajan mediaani kokonaispopulaatiossa oli 5 päivää (6 päivää kirurgisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen ja

4 päivää endovaskulaarisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien). Yhteensä 53,0 % potilaista sai taustalla lyhytkestoista klopidoorelihoitoa, jonka keston mediaani oli 31 päivää. Tutkimussuunnitelman mukaan tutkimushoito voitiin aloittaa mahdollisimman pian, mutta kuitenkin viimeistään 10 päivää onnistuneen, tutkimukseenottokriteerit täyttävän revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, kun hemostaasi oli varmistettu. Hoito rivaroksabaanin 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyyლისისყილიჰაპონ 100 mg kerran päivässä yhdistelmällä vähensi pelkkää asetyyლისისყილიჰაპონ paremmin ensisijaista yhdistelmälopputulosta eli sydäninfarkteja, iskeemisiä aivohalvauksia, kardiiovaskulaarikuolemia, akuuttia raajaiskemioa ja vaskulaarisista syistä tehtäviä suuria amputaatioita (ks. taulukko 9). Ensisijaista turvallisuutta koskeva lopputulos eli TIMI-määritelmän mukaiset suuret verenvuototapahtumat lisääntyivät rivaroksabaania ja asetyyლისისყილიჰაპონ saaneilla potilailla, mutta kuolemaan johtaneet verenvuodot ja kallonsisäiset verenvuodot eivät lisääntyneet (ks. taulukko 10). Toissijaiset tehoa koskevat lopputulokset testattiin ennalta määrättyssä hierarkkisessa järjestyksessä (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Vaiheen III VOYAGER PAD -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joille oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiotoimenpide ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyyლისისყილიჰაპონ kerran päivässä N = 3 286 n (kum. riski, %) ^{c)}	100 mg asetyyლისისყილიჰაპონ kerran päivässä N = 3 278 n (kum. riski, %) ^{c)}	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^{d)}
Ensisijainen tehoa koskeva lopputulos ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)} *
- sydäninfarkti	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- iskeeminen aivohalvaus	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- kardiiovaskulaarikuolema	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- akuutti raajaiskemio ^{h)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- vaskulaarisista syistä tehtävä suuri amputaatio	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Toissijainen tehoa koskeva lopputulos			
Suunnittelematon indeksiraajan revaskularisaatio raajan iskemian uusiutumisen takia	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Sairaalahoito sepelvaltimon tai ääreisvaltimon tromboosin takia (kumpi tahansa alaraaja)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Laskimotromboembolia-tapahtumat	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Hoitoaikteen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit; ICAC:n arvioima.

^{b)} Yhdistelmä seuraavista: sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus, kardiiovaskulaarikuolema (kardiiovaskulaarikuolema ja tuntematon kuolinsyy), akuutti raajaiskemio ja vaskulaarisista syistä tehtävä suuri amputaatio.

^{c)} Tutkittavan tiedoissa huomioitiin vain analysoitavan lopputuloksen ensimmäinen esiintymiskerta.

^{d)} Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) perustuu Coxin verrannollisten uhkien malliin, jossa osituksen ainoana kovariaattina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidoorelin käyttöä hoidon yhteydessä.

e) Yksitahoinen p-arvo perustuu log rank -testiin, jossa osituksen faktorina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

f) Akuutti raajaiskemia määritellään raajaperfuusion äkilliseksi merkittäväksi huononemiseksi, johon joko liittyy pulssivajauksen kehittyminen tai hoitotoimenpiteen tarve (eli trombolyyysin, trombektomian tai kiireellisen revaskularisaation tarve) ja joka johtaa sairaalahoitoon.

* Tilastollisesti suurempi tehoa koskevan lopputuloksen vähenemä.

ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee

Taulukko 10: Vaiheen III VOYAGER PAD -tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joille oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiohoimenpide^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N = 3 256 n (kum. riski, %)^{b)}	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N = 3 248 n (kum. riski, %)^{b)}	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)^{c)} p-arvo^{d)}
TIMI-määritelmän mukaiset suuret verenvuodot (CABG/ei-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- kuolemaan johtanut verenvuoto	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- kallonsisäinen verenvuoto	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- ilmeinen verenvuoto, johon liittyi Hb-arvon lasku ≥ 5 g/dl (≥ 50 g/l) / hematokriitin lasku ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH-määritelmän mukainen suuri verenvuoto	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- kuolemaan johtanut verenvuoto	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- ei kuolemaan johtanut verenvuoto kriittisessä elimessä	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH-määritelmän mukainen kliinisesti oleellinen ei-merkittävä verenvuoto	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

a) Turvallisuusanalyysijoukko (kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee.

b) n = tutkittavat, joilla esiintyi tapahtumia, N = riskiryhmän tutkittavien lukumäärä, % = $100 * n/N$, n/100 potilasvuotta = tapahtumia saaneiden tutkittavien ja kumulatiivisen riskin keston suhde.

c) Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) perustuu Coxin verrannollisten uhkien malliin, jossa osituksen ainoana kovariaattina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

d) Kaksitahoinen p-arvo perustuu log rank -testiin, jossa osituksen faktorina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

Sepelvaltimotauti, johon liittyy sydämen vajaatoiminta

COMMANDER HF -tutkimuksessa oli mukana 5 022 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta ja merkittävä sepelvaltimotauti ja jotka olivat olleet sairaalahoitossa dekompensoituneen sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Potilaat satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään: 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä (N = 2 507) tai kaltaistettua lumelääkettä (N = 2 515). Tutkimushoidon kokonaiskeston mediaani oli 504 päivää. Potilailla oli oltava ollut oireinen sydämen vajaatoiminta

vähintään 3 kuukauden ajan ja vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) ≤ 40 % tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän vuoden aikana. Lähtötilanteessa ejektiofraktion mediaani oli 34 % (kvartiiliväli: 28–38 %), ja 53 %:lla tutkittavista NYHA-luokka oli III tai IV.

Tehon ensisijaisessa analyysissä (yhdistetty päätetapahtuma, johon sisältyi mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneen ryhmän ja lumelääkettä saaneen ryhmän välillä (riskitiheysuhde [HR] 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05; $p = 0,270$). Mistä tahansa syystä aiheutuneen kuolleisuuden osalta rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroa tapahtumien lukumäärässä (tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohden 11,41 vs. 11,63; HR 0,98; 95 %:n luottamusväli: 0,87–1,10; $p = 0,743$). Sydäninfarktin osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden (rivaroksabaani vs. lumelääke) oli 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,63–1,08; $p = 0,165$), ja aivohalvauksen osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden oli 1,08 vs. 1,62 (HR 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,47–0,95; $p = 0,023$). Turvallisuutta koskeva pääasiallinen lopputulos (eli kuolemaan johtaneiden verenvuotojen tai verenvuotojen kriittiseen tilaan, mihin liittyi pysyvän vammautumisen mahdollisuus, yhdistelmä) todettiin 18 (0,7 %) potilaalla 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneessa ryhmässä ja 23 (0,9 %) potilaalla lumelääkettä saaneessa ryhmässä (HR 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,43–1,49; $p = 0,484$). ISTH-määritelmän mukaiset suuret verenvuodot lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi rivaroksabaaniryhmässä verrattuna lumeryhmään (tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden: 2,04 vs. 1,21, HR 1,68; 95 %:n luottamusväli: 1,18–2,39; $p = 0,003$).

COMPASS-tutkimuksessa lievää ja keskivaikavaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä hoidon vaikutus oli samankaltainen kuin koko tutkimuspotilasjoukossa (ks. kohta Sepel-/ääreisvaltimotauti).

Potilaat, joilla on suuririskinen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, jossa kaikki kolme vasta-ainetestä ovat positiiviset

Tutkijälähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli suuri tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardioliipiinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli liikaa tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59 potilasta satunnaistettiin saamaan 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61 potilasta satunnaistettiin saamaan varfariinia (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaaniryhmään satunnaistetuista potilaista 12 %:lle ilmaantui tromboembolisia tapahtumia (4 iskeemistä aivohalvausta ja 3 sydäninfarktia). Varfariiniryhmään satunnaistetuilla potilailla ei todettu tapahtumia. Suuria verenvuotoja esiintyi neljällä (7 %) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %) varfariiniryhmän potilaalla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaania sisältävän alkuperäisvalmisteen käytöstä tromboembolisten tapahtumien ehkäisyssä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivaroksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua tablettien ottamisesta.

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja tablettiannosten 2,5 mg ja 10 mg yhteydessä oraalinen biologinen hyötyosuus on suuri (80–100 %) riippumatta siitä, otetaanko annos paastotilassa vai ruokailun jälkeen. Ruoan kanssa ottaminen ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin, kun annos on 2,5 mg ja 10 mg. 2,5 mg:n ja 10 mg:n rivaroksabaanitabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen annokseen noin 15 mg kerran päivässä saakka. Suurempana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, jolloin

biologinen hyötyosuus on pienempi. Imeytymisnopeus on suurempien annosten yhteydessä pienempi. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista, ja yksilöiden välinen vaihtelu (variaatiokerroin) on 30–40 %. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta maha-suolikanavassa. Rivaroksabaanirakeiden vapautuessa ohutsuolen proksimaalisessa osassa raportoitiin 29 %:n lasku AUC-arvossa ja 56 %:n lasku C_{max} -arvossa verrattuna tablettien käyttöön. Altistus vähenee vielä enemmän rivaroksabaanin vapautuessa ohutsuolen distaaliosassa tai nousevassa paksusuoleissa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti, koska se voi vähentää imeytymistä ja siihen liittyvää rivaroksabaanialtistusta. Biologinen hyötyosuus (AUC ja C_{max}) oli verrannollinen kokonaiseen tablettiin nähden, kun annettiin 20 mg rivaroksabaania suun kautta joko murskaamalla tabletti ja sekoittamalla se omenasoseeseen tai antamalla veteen sekoitettuna suspensiona mahaletkun kautta ja antamalla sen jälkeen nestemäinen ateria. Koska rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili on ennustettavissa ja suhteessa annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötyosuutta koskevat tulokset ovat oletettavasti sovellettavissa pienempiin rivaroksabaaniannoksiin.

Jakautuminen

Ihmisellä sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta, noin 92–95 %, ja seerumin albumiini on tärkein sitova komponentti. Jakautumistilavuus on kohtalainen, sillä V_{ss} -arvo on noin 50 litraa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 hajoaa metaboloitumalla niin, että puolet eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. Loput 1/3 annetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta suoraan muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan pääasiassa aktiivisen munuais erityyksen kautta.

Rivaroksabaani metaboloituu CYP3A4:n, CYP2J2:n ja CYP-entsyymeistä riippumattomien mekanismien välityksellä. Biotransformaation kannalta keskeisiä ovat morfolinoniosan oksidatiivinen degradaatio ja aminosidosten hydrolyysi. *In vitro* -tutkimusten perusteella rivaroksabaani on kuljettajaproteiinien P-gp (P-glykoproteiini) ja Bcrp (breast cancer resistance protein) substraatti. Muuttumaton rivaroksabaani on tärkein yhdiste ihmisen plasmassa eikä merkittäviä tai aktiivisia kiertäviä metaboliitteja esiinny. Rivaroksabaanin systeeminen puhdistuma on noin 10 l/h, minkä vuoksi se voidaan luokitella aineeksi, jolla on vähäinen puhdistuma. Laskimoon annetun 1 mg:n annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on noin 4,5 tuntia. Suun kautta annon jälkeen eliminaatio muuttuu siten, että imeytyminen rajoittaa sitä. Rivaroksabaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on nuorilla henkilöillä 5–9 tuntia ja iäkkäillä 11–13 tuntia.

Erytisyryhmät

Sukupuoli

Farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja mies- ja naispotilaiden välillä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla pitoisuus plasmassa oli suurempi kuin nuoremmilla potilailla, ja keskimääräiset AUC-arvot olivat noin 1,5 kertaa suurempia pääasiassa vähentyneen (näennäisen) kokonais- ja munuaispuhdistuman vuoksi. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

Eri painoryhmät

Erittäin pienellä tai suurella kehon painolla (< 50 kg tai > 120 kg) oli rivaroksabaanin pitoisuuden plasmassa vain pieni vaikutus (alle 25 %). Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

Etnisten ryhmien väliset erot

Rivaroksabaanin farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei havaittu kliinisesti oleellisia etnisten ryhmien välisiä eroja valkoihoisissa, afroamerikkalaisissa, latinalaisamerikkalaisissa, japanilaisissa tai kiinalaisissa potilaissa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child–Pugh-luokka A) todettiin vain vähäisiä muutoksia rivaroksabaanin farmakokinetikassa (rivaroksabaanin AUC-arvo suureni keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollista kaltaistettujen terveiden verrokkiryhmään nähden. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child–Pugh-luokka B) rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni merkittävästi 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Sitoutumaton AUC suureni 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n aktiivisuuden estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna; protrombiiniaika pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään pitoisuuden ja protrombiiniajan väliseen farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen suhteeseen.

Rivaxa-valmiste on vasta-aiheista potilaalle, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti oleellinen verenvuotoriski, mukaan lukien Child–Pugh-luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymisen kanssa. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) suureni vastaavasti 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n aktiivisuuden kokonaisestymisen lisääntyi vastaavasti kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Protrombiiniajan pidentyminen lisääntyi samankaltaisesti kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4. Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ei ole. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei oletettavasti ole dialysoitavissa.

Käyttöä ei suositella potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min. Rivaroksabaania tulee käyttää harkiten potilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, joilla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja jotka ovat saaneet rivaroksabaania aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn annoksena 2,5 mg kaksi kertaa päivässä, pitoisuuden geometrinen keskiarvo (90 % ennustevali) 2–4 tuntia annon jälkeen (vastaa karkeasti annosvälin maksimi- ja minimipitoisuuksia) oli 47 (13–123) mikrog/l ja noin 12 tuntia annon jälkeen se oli 9,2 (4,4–18) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätapahtumien (tekijä Xa:n estyminen, protrombiiniaika [PT], aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika [aPTT], Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kaksi kertaa päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanipitoisuuden ja tekijä Xa:n aktiivisuuden välistä suhdetta kuvattiin parhaiten E_{max} -mallilla. Protrombiiniajan osalta lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi tietoja yleensä paremmin. Kulmakerroin vaihteli huomattavasti käytettyjen eri PT-reagenssien mukaan. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötilanteen PT oli noin 13 s ja kulmakerroin oli noin 3–4 s/(100 mikrog/l). Farmakokineettisten/farmakodynaamisten analyysien tulokset vaiheessa II ja III olivat yhdenmukaiset terveistä tutkittavista saatujen tietojen kanssa.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheissa akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja sepel-/ääreisvaltimotauti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yksittäisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, fototoksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja juveniilitoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut vaikutukset johtuivat pääasiassa rivaroksabaanin liiallisesta farmakodynaamisesta aktiivisuudesta. Rotilla todettiin kliinisesti oleellisilla altistustasoilla kohonneita IgG- ja IgA-pitoisuuksia plasmassa.

Rotilla ei havaittu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa todettiin lisääntymistoksisuutta, joka liittyi rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutustapaan (esim. verenvuotokomplikaatioita). Kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla plasmassa havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta (implantaation jälkeinen keskenmeno, hidastunut/edistynyt luutuminen, useat vaaleat läiskät maksassa) ja yleisten epämuodostuminen lisääntynyttä ilmaantuvuutta sekä muutoksia istukassa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkykyisyyden heikkenemistä annoksilla, jotka olivat emoilte toksisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpinäkyvät PVC/PVDC-alumiiniläpipakkaukset kartonkikoteloissa, joissa on 20, 28, 45, 56 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Propellergatan 2
211 15 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42797

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.02.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaxa 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 26,5 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Runda, bikonvexa, gula, filmdragerade tabletter (diameter 6 mm), märkta med "2.5" på ena sidan av tablettens och släta den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rivaxa, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Rivaxa, i kombination med acetylsalicylsyra är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärslsjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2,5 mg två gånger dagligen.

- AKS

Patienter som tar Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75-100 mg acetylsalicylsyra eller en daglig dos om 75-100 mg acetylsalicylsyra i tillägg till antingen en daglig dos om 75 mg klopidogrel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin.

Behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild patient och risken för ischemiska händelser vägas mot blödningsrisken. Förlängning av behandlingen längre än 12 månader ska göras efter individuell bedömning av varje patient, eftersom erfarenheten av mer än 24 månaders behandling är begränsad (se avsnitt 5.1).

Behandling med Rivaxa ska påbörjas så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen (inklusive revaskulariseringsingrepp); tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhus och vid den tidpunkt då parenteral antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

- Kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom

Patienter som tar Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75-100 mg acetylsalicylsyra.

Hos patienter efter lyckat revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt ingrepp inklusive hybridgrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ska behandling inte påbörjas förrän hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Behandlingslängden ska fastställas för varje enskild patient baserat på regelbundna utvärderingar med hänsyn tagen till risken för trombotiska händelser kontra blödningsrisk.

- AKS, kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom

Samtidig administrering med trombocyt aggregationshämmande behandling

Hos patienter med en akut trombotisk händelse eller genomgången kärlprocedur och behov av dubbel trombocyt aggregationshämmande behandling, ska fortsatt behandling med Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen utvärderas beroende på typen av händelse eller procedur och trombocyt aggregationshämmande behandling.

Säkerhet och effekt för Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med dubbel trombocyt aggregationshämmande behandling har studerats hos patienter

- med nyligen genomgången AKS i kombination med acetylsalicylsyra plus klopidogrel/tiklopidin (se avsnitt 4.1), och
- efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom i kombination med acetylsalicylsyra och, om tillämpligt, kortvarig användning av klopidogrel (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Glömd dos

Om en dos glöms ska patienten fortsätta med den rekommenderade dosen vid nästa planerade tidpunkt. Dosen ska inte fördubblas för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Rivaxa

Då patienter byter från VKA till Rivaxa kan INR-värdet (internationellt normaliserat ratio) vara falskt förhöjt efter intag av Rivaxa. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Rivaxa och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från Rivaxa till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Rivaxa till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Rivaxa kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Rivaxa till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$. Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följt av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Rivaxa och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Rivaxa, men före nästa dos. När behandling med Rivaxa har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Byte från parenterala antikoagulantia till Rivaxa

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Rivaxa 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från Rivaxa till parenterala antikoagulantia

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Rivaxa skulle ha tagits.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaxa ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning av Rivaxa hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rivaxa är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)
Risken för blödning ökar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rivaxa för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Rivaxa rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringsätt

Rivaxa är för oralt bruk.
Tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Krossning av tabletterna

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaxa-tabletter krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. De krossade Rivaxa-tabletterna kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tablett ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Skada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysmer eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling av AKS i kombination med trombocyttaggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling av kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom med acetylsalicylsyra hos patienter med tidigare hemorragisk eller lakunär stroke, eller någon form av stroke inom en månad (se avsnitt 4.4).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med AKS har effekt och säkerhet för Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med de trombocyttaggregationshämmande substanserna acetylsalicylsyra enbart eller acetylsalicylsyra plus klopidogrel/tiklopidin. Hos patienter med kranskärslsjukdom/ perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser har effekt och säkerhet för Rivaxa 2,5 mg två gånger dagligen endast undersökts i kombination med acetylsalicylsyra.

Hos patienter efter ett nyligt revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom har effekt och säkerhet för Rivaxa 2,5 mg undersökts i kombination med de trombocyttaggregationshämmande substanserna acetylsalicylsyra enbart eller acetylsalicylsyra plus klopidogrel. Om det behövs ska dubbel trombocythämning med klopidogrel vara kortvarig; långvarig trombocythämning ska undvikas (se avsnitt 5.1).

Behandling i kombination med andra trombocyttaggregationshämmande substanser, t.ex. prasugrel eller tikagrelor har inte undersökts och rekommenderas ej.

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaxa observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaxa användas med försiktighet. Administrering av Rivaxa bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban i kombination med enkel eller dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Således ska användning av Rivaxa i kombination med dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling hos patienter med känd ökad risk för blödning vägas mot nyttan av att förebygga aterotrombotiska händelser. Dessutom ska dessa patienter övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk.

Rivaxa ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min. Användning av Rivaxa hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban ska Rivaxa användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaxa hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra och trombocyttaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Patienter som behandlas med Rivaxa och trombocyttaggregationshämmande substanser bör endast få samtidig behandling med NSAID om nytta överväger blödningsrisken.

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbingar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

Rivaxa bör användas med försiktighet hos patienter med AKS och patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom:

- som är ≥ 75 år och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin. Nyttan och risken med behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild individ.
- som har låg kroppsvikt (<60 kg) och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin.
- Patienter med kranskärslsjukdom som har svår symtomatisk hjärtsvikt. Studiedata tyder på att dessa patienter kan ha mindre nytta av behandling med rivaroxaban (se avsnitt 5.1).

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antikoagulantia bör vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörplats, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer i mag-tarmkanalen eller gastrointestinala eller urogenitala området har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Hos patienter med maligna neoplasmer med hög blödningsrisk är användning av rivaroxaban kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Rivaxa har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stöder att Rivaxa ger

tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaxa rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med stroke och/eller TIA

Patienter med AKS

Rivaxa 2,5 mg är kontraindicerat för behandling av AKS hos patienter med en tidigare stroke eller TIA (se avsnitt 4.3). Ett fåtal patienter med AKS med en tidigare stroke eller TIA har studerats men de begränsade effektdata som är tillgängliga indikerar att dessa patienter inte har någon nytta av behandlingen.

Patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom

Patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom som tidigare haft en hemorragisk eller lakunär stroke, eller en ischemisk, icke lakunär stroke under den senaste månaden, har inte studerats (se avsnitt 4.3).

Patienter efter ett nyligt revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom med en tidigare stroke eller TIA studerades inte. Behandling med Rivaxa 2,5 mg bör undvikas för dessa patienter som behandlas med dubbel trombocythämning.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Rivaxa 2,5 mg och trombocytaggregationshämmande substanser i dessa situationer. Trombocytaggregationshämmare ska sättas ut i enlighet med tillverkarens forskrivningsinformation. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2). Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaxa 2,5 mg sättas ut minst 12 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och om en trombocytaggregationshämmande effekt inte är önskvärd, ska behandling med trombocytaggregationshämmare sättas ut enligt tillverkarens forskrivningsinformation.

Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaxa bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fall har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaxa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4- och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Rivaxa rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iaktogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av medicinerings av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0-3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinerings kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinerings kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-

gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4. Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iaktogs (se avsnitt 4.2).

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, Heptest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av Rivaxa hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Rivaxa kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av Rivaxa hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Rivaxa är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaxa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton fas III-studier (se tabell 1).

Totalt exponerades 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 barn i två fas II-studier och två fas III-studier för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1–21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboembolism hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

- ** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes
- *** En prespecificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes
- # Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkärl				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	

Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorrhagi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			

Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

- A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik
- B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor < 55 år
- C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)
- * En prespecificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i utvalda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningmekanismen kan användningen av Rivaxa medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 ”Åtgärder vid blödning”). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit.

Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för Rivaxa. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (se produktresumén för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulativt medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämmning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamisk effekt

Dosberoende hämmning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant.

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och Heptest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

AKS

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att visa effekt av rivaroxaban för att förebygga kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med ett nyligt AKS (hjärtinfarkt med ST-höjning [STEMI], hjärtinfarkt utan ST-höjning [NSTEMI] eller instabil angina [UA]). I den pivotala dubbelblinda studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 randomiserades 15 526 patienter i en 1:1:1-modell till en av tre behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen, 5 mg oralt två gånger dagligen eller placebo två gånger dagligen, administrerat i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och en tienopyridin (klopidogrel eller tiklopidin). Patienter under 55 års ålder med AKS måste samtidigt ha antingen diabetes mellitus eller tidigare hjärtinfarkt. Mediantiden för behandling var 13 månader och den totala behandlingstiden var upp till nästan 3 år. 93,2 % av patienterna fick acetylsalicylsyra plus tienopyridin och 6,8 % fick enbart acetylsalicylsyra. Bland patienterna som fick dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling fick 98,8 % klopidogrel, 0,9 % tiklopidin och 0,3 % prasugrel. Patienterna fick den första dosen rivaroxaban efter minst 24 timmar och upp till 7 dagar (medel 4,7 dagar) efter inläggning på sjukhus, men så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen, inklusive revaskulariseringsingrepp, och då antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Både behandling med 2,5 mg två gånger dagligen respektive 5 mg två gånger dagligen var effektiva för att ytterligare minska förekomsten av kardiovaskulära händelser mot en bakgrund av vanlig trombocyttaggregationshämmande behandling. Behandling med 2,5 mg två gånger dagligen minskade mortaliteten, och det finns bevis för att den lägre dosen medför lägre blödningsrisk. Därför rekommenderas behandling med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen samtidigt med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter AKS med förhöjda hjärtmarkörer.

I förhållande till placebo minskar rivaroxaban signifikant det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär döds, hjärtinfarkt eller stroke. Effekten drevs av en minskning av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, och observerades tidigt med konstant behandlingseffekt över hela behandlingsperioden (se tabell 4 och figur 1). Även det första sekundära effektmåttet (alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant. En ytterligare retrospektiv analys visade en nominell signifikant minskning av incidensen för stenttrombos jämfört med placebo (se tabell 4). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med rivaroxaban än hos patienter som fick placebo (se tabell 6). Incidensen var likvärdig mellan rivaroxaban och placebo för komponenterna blödning med dödlig utgång, hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel och kirurgisk intervention p g a pågående blödning.

Tabell 5 visar effektresultaten hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI). Säkerhetsresultaten i denna undergrupp av patienter som genomgått PCI var jämförbara med säkerhetsresultaten i studien som helhet.

Patienter med förhöjda hjärtmarkörer (troponin eller CK-MB) och utan tidigare stroke/TIA utgjorde ca. 80 % av studiepopulationen. Resultaten i denna patientpopulation var också i överensstämmelse med effekt- och säkerhetsresultaten i studien som helhet.

Tabell 4: Effekresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^a)	
	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 114 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^b)	Placebo N=5 113 n (%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulär död	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alla dödsorsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)

Hjärtinfarkt	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 %)
Stenttrombos	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

* statistiskt överlägset

** nominellt signifikant

Tabell 5: Effektsresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos patienter som genomgått PCI

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom som genomgått PCI ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=3 114 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulär död	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alla dödsorsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Hjärtinfarkt	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 %)
Stenttrombos	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

** nominellt signifikant

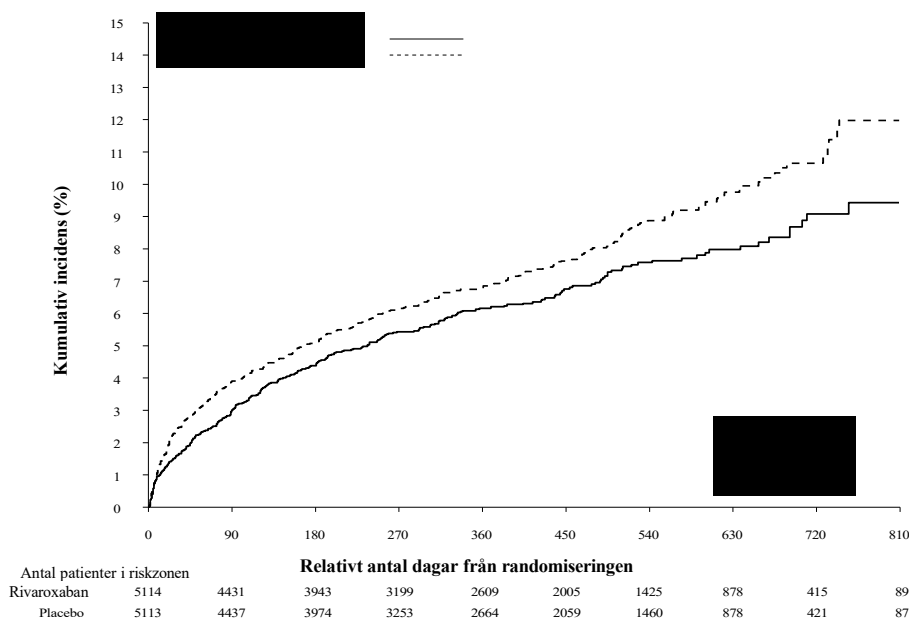
Tabell 6: Säkerhetsresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 115 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 125 n (%)
Icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blödning med dödlig utgång	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symtomatisk intrakraniell blödning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)

Kirurgiskt ingrepp p g a pågående blödning	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion av 4 eller fler enheter blod under en 48-timmarsperiod	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

- a) säkerhetspopulation, under behandling
b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde
* statistiskt signifikant

Figur 1: Tid till första primära effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke)



Kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom

Fas III-studien COMPASS (27 395 patienter, 78,0 % män, 22,0 % kvinnor) visade effekt och säkerhet vid användning av rivaroxaban för att förebygga det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos patienter med kranskärslsjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser. Patienterna följdes under 23 månader i median och som längst under 3,9 år.

Försökspersoner utan behov av fortsatt behandling med en protonpumpshämmare randomiserades till pantoprazol eller placebo. Alla patienter randomiserades därefter 1:1:1 till rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen/acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, till rivaroxaban 5 mg två gånger dagligen eller till enbart acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen och deras matchande placebo.

Kranskärslsjukdom uppvisade flerkärslsjukdom och/eller tidigare hjärtinfarkt. För patienter < 65 år krävdes ateroskleros i minst två kärlbäddar eller minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter med perifer kärlsjukdom hade tidigare genomgått interventioner som bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastik eller amputation av fot/extremitet på grund av arteriell kärlsjukdom eller cladiocatio intermittens med ankel-armindex < 0,90 och/eller signifikant perifer artärstenos eller tidigare karotisrevaskularisering eller asymtomatisk karotisstenos $\geq 50\%$.

Exklusionskriterierna inkluderade behov av dubbel trombocyttaggregationshämmning eller annan icke-ASA-trombocyttaggregationshämmande behandling eller oral koagulationshämmande behandling och patienter med blödningsrisk eller hjärtsvikt med ejectionfraktion < 30 % eller New York Heart Association klass III eller IV, eller en ischemisk, icke-lakunär stroke inom 1 månad eller anamnes på hemorragisk eller lakunär stroke.

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset acetylsalicylsyra 100 mg avseende minskning av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (se tabell 7 och figur 2).

En signifikant ökning av det primära säkerhetsmåttet (större blödningshändelser enligt modifierade ISTH-kriterier) förelåg hos patienter behandlade med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med patienter som fick acetylsalicylsyra 100 mg (se tabell 8).

För det primära effektmåttet var den observerade nyttan med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen HR 0,89 (95 % KI 0,7–1,1) hos patienter \geq 75 år (incidens: 6,3 % jämfört med 7,0 %) och HR=0,70 (95 % KI 0,6–0,8) hos patienter $<$ 75 år (3,6 % jämfört med 5,0 %). För större blödningar enligt modifierade ISTH-kriterier var den observerade riskökningen HR 2,12 (95 % KI 1,5–3,0) hos patienter \geq 75 år (5,2 % jämfört med 2,5 %) och HR=1,53 (95 % KI 1,2–1,9) hos patienter $<$ 75 år (2,6 % jämfört med 1,7 %).

Användning av 40 mg pantoprazol en gång dagligen i tillägg till antitrombotisk studiemedicinering i patienter utan kliniskt behov av en protonpumpshämmare visade ingen ökad förebyggande nytta för övre gastrointestinala händelser (d.v.s. övre gastrointestinal blödning, övre gastrointestinala ulcerationer eller övre gastrointestinal obstruktion eller perforering). Förekomsten av övre gastrointestinala händelser var 0,39/100 patientår för gruppen som fick pantoprazol 40 mg en gång dagligen och 0,44/100 patientår i gruppen som fick placebo en gång dagligen.

Tabell 7: Effektreultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom ^{a)}					
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9 152		Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9 126			
	Patienter med händelser	KM %	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	p-värde ^{b)}
Stroke, hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död	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
- Hjärtinfarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskulär död	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Död oavsett orsak	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akut extremitetsischemi	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32;0,92)	

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

* Minskningen av det primära effektmåttet var statistiskt överlägset.

KI: konfidensintervall; KM %: Kaplan-Meier-skattning av kumulativ incidensrisk beräknad efter 900 dagar

Tabell 8: Säkerhetsresultat från fas III-studien COMPASS

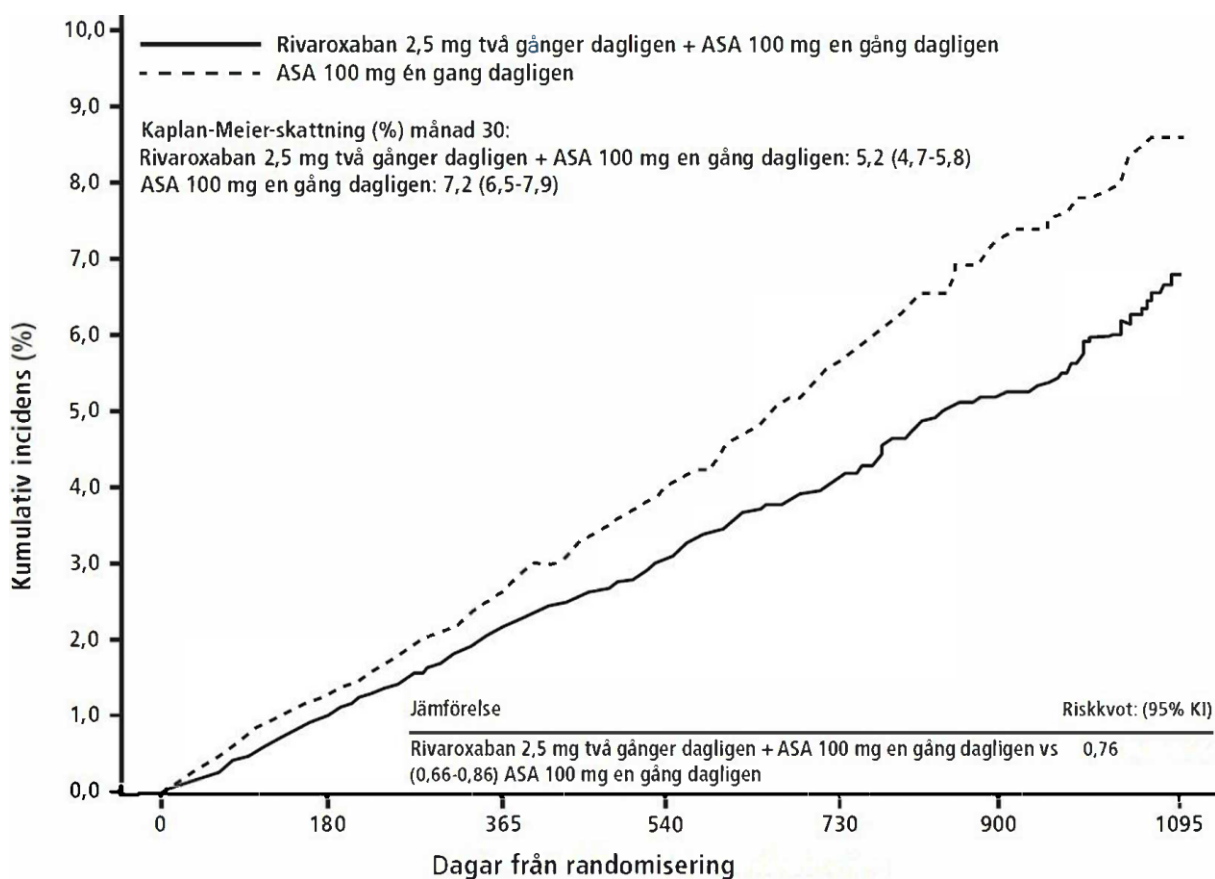
Studiepopulation	Patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9 152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9 126 n (kum. risk %)	Risikkvot (95 % KI) p-värde^{b)}
Större blödning enligt modifierade ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Blödning med dödlig utgång	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symtomatisk blödning i kritiska organ (ej dödlig)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blödning i operationsområdet som kräver reoperation (ej dödlig, ej i kritiskt organ)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Blödning som leder till sjukhusinläggning (ej dödlig, ej i kritiskt organ, utan behov av reoperation)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med inläggning över natten	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Utan inläggning över natten	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Större gastrointestinal blödning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Större intrakraniell blödning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

KI: konfidensintervall; kum. risk: kumulativ incidensrisk (Kaplan-Meier-skattningar) efter 30 månader; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis;

Figur 2: Tid till första primära effektmått (stroke, hjärtinfarkt, kardiovaskulär död) i COMPASS



	Antal patienter i riskzonen						
Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen med ASA 100 en gång dagligen	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASA 100 mg en gång dagligen	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

KI: konfidensintervall

Patienter efter ett nyligt revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom

I den pivotala dubbelblinda fas III-studien **VOYAGER PAD** indelades 6 564 patienter efter ett framgångsrikt nyligt revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt inklusive hybridgrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom slumpmässigt i en av två antitrombotiska behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, eller till acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, i en 1:1-modell. Patienterna fick dessutom få standarddos av klopido-rel en gång dagligen i upp till 6 månader. Syftet med studien var att visa effekt och säkerhet för rivaroxaban plus acetylsalicylsyra för förebyggande av hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsischemi eller större amputation av en vaskulär etiologi hos patienter efter framgångsrika nyliga revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom. Patienter i åldern ≥ 50 år med dokumenterad måttlig till svår symptomatisk aterosklerotisk perifer kärlsjukdom i nedre extremiteterna påvisad av alla följande: kliniskt (dvs. funktionsbegränsningar), anatomiskt (dvs. bevis från bilddiagnostik på perifer kärlsjukdom distalt om yttre höftartär) och hemodynamiskt (ankelbrakialindex [ABI] $\leq 0,80$ eller tåbrakialindex [TBI] $\leq 0,60$ för patienter utan en tidigare historia av revaskulariseringsingrepp i extremiteter eller ABI $\leq 0,85$ eller TBI $\leq 0,65$ för patienter med en tidigare historia av revaskulariseringsingrepp i extremiteter) inkluderades. Patienter i behov av dubbel trombocythämning i > 6 månader, eller någon annan trombocythämning än acetylsalicylsyra och klopido-rel, eller oral koagulationshämmande behandling, samt patienter med historia av intrakraniell blödning, stroke eller TIA, eller patienter med eGFR < 15 ml/min uteslöts.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 24 månader och den maximala uppföljningstiden var 4,1 år. Medelåldern för de inkluderade patienterna var 67 år och 17 % av patientpopulationen var > 75 år. Mediantiden från indexrevaskulariseringsingreppet till starten av studiebehandlingen var 5 dagar i den totala populationen (6 dagar efter kirurgi och 4 dagar efter endovaskulär revaskularisering inklusive hybridgrepp). Totalt fick 53,0 % av patienterna kortvarig bakgrundsbehandling med klopidogrel med en mediantid på 31 dagar. Enligt studieprotokollet kunde studiebehandling påbörjas så snart som möjligt men senast 10 dagar efter ett framgångsrikt kvalificerande revaskulariseringsingrepp och när hemostas hade garanterats. Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset i minskningen av det primära sammansatta effektmåttet hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsischemi och större amputation av en vaskulär etiologi jämfört med enbart acetylsalicylsyra (se tabell 9). Det primära säkerhetsmåttet större blödning enligt TIMI ökade hos patienter behandlade med rivaroxaban och acetylsalicylsyra, utan ökning av dödlig eller intrakraniell blödning (se tabell 10). De sekundära effektmåtten testades i en förspecificerad hierarkisk ordning (se tabell 9).

Tabell 9: Effekresultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyliga revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 286 n (kum. risk %) ^{c)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 278 n (kum. risk %) ^{c)}	Risikkvot (95 % KI) ^{d)}
Primärt effektmått ^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)} *
- Hjärtinfarkt	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Ischemisk stroke	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- Kardiovaskulär död	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akut extremitetsischemi ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Större amputation av vaskulär etiologi	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundära effektmått			
Oplanerad indexrevaskularisering av extremitet för återkommande extremitetsischemi	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Sjukhusinläggning av kärl- eller perifer orsak (endera nedre extremitet) av trombotisk karaktär	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Död oavsett orsak	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE-händelser	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

^{a)} analysgrupp för intent to treat, primära analyser; ICAC-bedömd

^{b)} sammansatt av hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död (kardiovaskulär död och okänd dödsorsak), ALI och större amputation av vaskulär etiologi

^{c)} endast den första förekomsten av effekthändelsen som analyseras inom dataomfånget från en patient beaktas

^{d)} Risikkvot (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad efter typ av ingrepp och användning av klopidogrel med behandling som enda kovariat.

^{e)} Det ensidiga p-värdet baseras på log-rank-testet stratifierat efter typ av ingrepp och användning av klopidogrel med behandling som faktor.

^{f)} akut extremitetsischemi definieras som plötslig signifikant försämring av extremitetsperfusion, antingen med nytt pulsunderskott eller som kräver terapeutiskt ingrepp (dvs. trombolys eller trombektomi eller akut revaskularisering), och leder till sjukhusvistelse

* Minskningen av effektmåttet var statistiskt överlägset.

ALI: akut extremitetsischemi; KI: konfidensintervall; ICAC: Oberoende klinisk bedömningskommitté

Tabell 10: Säkerhetsresultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyliga revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 256 n (kum. risk %)^{b)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 248 n (kum. risk %)^{b)}	Riskkvot (95 % KI)^{c)} p-värde^{d)}
Större blödning enligt TIMI (CABG/icke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Blödning med dödlig utgång	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniell blödning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Overt blödning i samband med Hb som faller ≥ 5 g/dL/Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Större blödning enligt ISTH-kriterier	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Blödning med dödlig utgång	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Ej dödlig kritisk organblödning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning enligt ISTH-kriterier	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

^{a)} Säkerhetsanalysuppsättning (alla randomiserade patienter med minst en dos av studieläkemedel), ICAC: Oberoende klinisk bedömningskommitté

^{b)} n = antal patienter med händelser, N = antal patienter i riskzonen, % = $100 * n/N$, n/100 patientår = förhållande mellan antalet patienter med incidenthändelser/kumulativ tid i riskzonen

^{c)} Riskkvot (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad efter typ av ingrepp och användning av klopidogrel med behandling som enda kovariat

^{d)} Det tvåsidiga p-värdet baseras på log-rank-testet stratifierat efter typ av ingrepp och användning av klopidogrel med behandling som faktor

Kranskärslsjukdom med hjärtsvikt

COMMANDER HF-studien inkluderade 5 022 patienter med hjärtsvikt och uttalad kranskärslsjukdom efter inläggning på sjukhus för dekompenenserad hjärtsvikt. Patienterna blev slumpmässigt indelade i en av de två behandlingsgrupperna: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen (N=2 507) respektive matchande placebo (N=2 515). Medianen för behandlingstiden i studien var 504 dagar. Patienterna ska ha haft symtomatisk hjärtsvikt i minst 3 månader och vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % inom det första året efter inklusion i studien. Vid baslinjen var medianen för ejektionsfraktionen 34 % (IQR: 28 %–38 %) och 53 % av patienterna var NYHA klass III eller IV.

Den primära effektanalysen (d.v.s. dödsorsak oavsett orsak, hjärtinfarkt, eller stroke) visade ingen signifikant statistisk skillnad mellan gruppen som fick rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen och

placebo med riskkvot=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0,270. För dödsorsak oavsett orsak var det ingen skillnad mellan rivaroxaban och placebo i antal händelser (frekvensen av händelser per 100 patientår; 11,41 jämfört med 11,63, riskkvot: 0,98; 95 % KI: 0,87 till 1,10; p=0,743). Frekvensen av händelser av hjärtinfarkter per 100 patientår (rivaroxaban jämfört med placebo) var 2,08 jämfört med 2,52 (riskkvot 0,83; 95 % KI: 0,63 till 1,08; p=0,165) och för stroke var frekvensen av händelser per 100 patientår 1,08 jämfört med 1,62 (riskkvot: 0,66; 95 % KI: 0,47 till 0,95; p=0,023). Det primära säkerhetsmättet (d.v.s. blödning med dödlig utgång eller blödning i ett kritiskt organ med risk för permanent funktionsnedsättning), inträffade hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen respektive 23 (0,9 %) av patienterna i placebogruppen (riskkvot=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; p=0,484). Det var en statistisk signifikant ökning av allvarliga blödningar enligt ISTH-kriterier i rivaroxabangruppen jämfört med placebo (frekvensen av händelser per 100 patientår: 2,04 jämfört med 1,21, riskkvot 1,68; 95 % KI: 1,18 till 2,39; p=0,003). Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt var behandlingseffekten för denna undergrupp i COMPASS-studien jämförbar med hela studiepopulationen (se avsnittet Kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom).

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Studien avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer (C_{max}) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80–100 %) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller C_{max} för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan mat.

Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptions hastighet vid ökad dos. Detta är tydligare på fastande mage än vid intag med föda.

Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxaban granulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxaban exponering.

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via magsond följt av

en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92 % till 95 % med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för metabolism. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är elimineringshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas elimineringen av absorptions hastigheten. Eliminering från plasma sker med terminala halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga personer och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Särskilda populationer

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Extrema kroppsvikter (< 50 kg eller > 120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Interetniska skillnader

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal eliminering av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Hämmningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknningar av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance < 15 ml/min. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart. Användning hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 2,5 mg rivaroxaban två gånger dagligen för att förebygga aterotrombotiska händelser hos patienter med AKS var det geometriska medelvärde av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 12 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 47 (13–123) respektive 9,2 (4,4–18) mikrog/ml.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämmning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5–30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en E_{max} -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som faststälts hos friska frivilliga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationerna akut koronart syndrom och kranskärlssjukdom/symptomatisk perifer artärsjukdom för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA. Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinligt PVC/PVDC/aluminiumblister i kartonger innehållande 20, 28, 45, 56 eller 196 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Propellergatan 2
211 15 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.02.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.03.2024