

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaxa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 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, pinkit kalvopäällysteiset tabletit (läpimitta 6 mm), joiden toisella puolella on kaiverrus 10 ja joiden vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboemboolioiden (VTE) ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy aikuisilla. (Ks. kohta 4.4, hemodynaamisesti epävakaaat KE-potilaat).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimotromboemboolioiden ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Suosittelun annos on 10 mg rivaroksabaania kerran päivässä suun kautta otettuna. Aloitusannos tulee ottaa 6–10 tunnin kuluttua leikkauksesta edellyttäen, että verenvuoto on lakannut.

Hoidon kesto riippuu potilaan yksilöllisestä laskimotromboemboliariskistä, joka määräytyy ortopedisen leikkauksen tyypin perusteella.

- Potilaille, joille tehdään suuri lonkkaleikkaus, suositeltu hoidon kesto on 5 viikkoa.
- Potilaille, joille tehdään suuri polvilleikkaus, suositeltu hoidon kesto on 2 viikkoa.

Jos Rivaxa-annos unohtuu, potilaan tulee ottaa unohtunut annos välittömästi ja jatkaa sitten seuraavana päivänä tablettien ottamista kerran päivässä aiempaan tapaan.

SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy

Akuutin SLT:n tai KE:n ensivaiheen hoidossa suositeltu annos on 15 mg kaksi kertaa päivässä ensimmäisen kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen jatkohoitoon sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyyn suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä.

Lyhytkestoista hoitoa (vähintään 3 kuukautta) on harkittava potilaille, joilla SLT tai KE on merkittävien ohimenevien riskitekijöiden (ts. viimeaikainen suuri leikkaus tai trauma) aiheuttama. Pitkäkestoisempaa hoitoa on harkittava potilaille, joilla on tunnetun syyn aiheuttama, merkittäviin ohimeneviin riskitekijöihin liittymätön SLT tai KE, tuntemattoman syyn aiheuttama SLT tai KE tai anamneesissa uusiutunut SLT tai KE.

Kun uusiutuvan SLT:n ja KE:n pitkäkestoinen estohoito on aiheellista (SLT:n tai KE:n vähintään 6 kuukautta kestäneen hoidon päättymisen jälkeen), suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joilla uusiutuvan SLT:n tai KE:n riskin arvioidaan olevan suuri (esimerkiksi potilailla, joilla on komplisoituneita liitännäissairauksia) tai joille on kehittynyt uusiutuva SLT tai KE pitkäkestoisen annoksena Rivaxa 10 mg kerran päivässä annetun estohoidon aikana, on harkittava hoitoa annoksena Rivaxa 20 mg kerran päivässä.

Hoidon kesto ja annos on valittava potilaskohtaisesti hoidosta saatavan hyödyn ja verenvuotoriskin huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

	Ajanjakso	Annostusaikataulu	Kokonaisvuorokausiannos
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n hoito ja ehkäisy	Päivät 1–21	15 mg kaksi kertaa päivässä	30 mg
	Päivästä 22 eteenpäin	20 mg kerran päivässä	20 mg
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy	SLT:n tai KE:n vähintään 6 kuukautta kestäneen hoidon päättymisen jälkeen	10 mg kerran päivässä tai 20 mg kerran päivässä	10 mg tai 20 mg

SLT:n ja KE:n hoitoon on saatavilla Rivaxa-hoidon aloituspakkaus neljälle ensimmäiselle viikolle tukemaan annoksen muutosta 15 mg:n tableteista 20 mg:n tabletteihin päivän 21 jälkeen.

Jos annos unohtuu 15 mg kaksi kertaa päivässä -hoitovaiheen aikana (päivät 1–21), potilaan pitää ottaa Rivaxa-annos välittömästi, jotta varmistetaan päivittäinen 30 mg:n Rivaxa-annos. Tässä tapauksessa kaksi 15 mg:n tablettia voidaan ottaa kerralla. Potilaan tulee jatkaa seuraavana päivänä lääkkeen ottamista suosituksen mukaan 15 mg kaksi kertaa päivässä.

Jos annos unohtuu kerran päivässä -hoitovaiheen aikana, potilaan pitää ottaa Rivaxa-annos välittömästi ja jatkaa seuraavana päivänä suosituksen mukaista lääkkeen ottamista kerran päivässä. Potilaan ei pidä ottaa saman päivän aikana kaksinkertaista annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista Rivaxa-valmisteeseen

SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyhoitoa saavilla potilailla K-vitamiinin antagonistihoito pitää lopettaa ja Rivaxa-hoito aloittaa heti, kun INR (International Normalized Ratio) on $\leq 2,5$.

Kun potilaat siirtyvät K-vitamiinin antagonistihoidosta Rivaxa-hoitoon, INR-arvot kohoavat virheellisesti 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 antagonistihoitoon. Jatkuva riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Rivaxa saattaa suurentaa jo koholla olevaa INR-arvoa.

Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoitoon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti K-vitamiinin antagonistihoitoa, kunnes INR on $\geq 2,0$. Siirtymäjaksos 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 antagonistihoitoa 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 hepariinit) seuraavaa antoajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) käytön keskeyttämisaikajankohdana.

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).

- Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus: 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).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: Annoksen muuttaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).
Keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Potilaita hoidetaan ensimmäisten 3 viikon ajan annoksella 15 mg kaksi kertaa päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).
Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen muuttaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

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. kohta 5.2).

Paino

Ei annosmuutosta (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Ei annosmuutosta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rivaxa 10 mg -tablettien turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Rivaxa 10 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, dabigatranieteksilaatti, 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).

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

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 limakalvoverenvuotoja (eli nenäverenvuoto, ienverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto ja sukupuolielinten ja virtsateiden alueen verenvuoto, mukaan lukien poikkeava emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin useammin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana verrattuna K-vitamiinin antagonistihoitoon. 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. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen seurata huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka saavat Rivaxa-valmistetta SLT:n ehkäisyhoitoon elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, tarkkailu voidaan toteuttaa säännöllisillä lääkärintarkastuksilla, leikkaushaavan eritteen tarkalla seurannalla ja hemoglobiinin säännöllisillä mittauksilla.

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-proteaasin 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 verihutaleiden 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. kohta 4.5).

Muut verenvuodon riskitekijät

Rivaroksabaania ei muiden antitromboottisten lääkeaineiden 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. tulehduksellinen suolistosairaus, esofagiitti, gastriitti ja ruokatorven refluksitauti)
- vaskulaarinen retinopatia
- keuhkoputkien laajentuma tai aiempi keuhkoverenvuoto.

Syöpäpotilaat

Potilailla, joilla on syöpätauti, voi olla samanaikaisesti tavanomaista suurempi verenvuotojen ja verisuonitukosten riski. Aktiivista syöpää sairastavien potilaiden antitromboottisen hoidon hyötyä on punnittava verenvuotoriskiin nähden 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 aorttatekoläppän perkutaaninen asennus (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoja 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, kardiolipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I-vasta-aineet), hoitoon suorilla oraalisilla antikoagulanteilla saattaa liittyä enemmän toistuvia verisuonitukoksia kuin K-vitamiinin antagonistihoidon.

Lonkkamurtuman leikkaus

Rivaroksabaania ei ole tutkittu kliinisissä interventiotutkimuksissa turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi potilailla, joille tehdään lonkkamurtuman leikkaus.

Potilaat, joilla on KE ja joiden tila on hemodynaamisesti epävakaa, ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoembolektomia

Rivaxa-valmistetta ei suositella vaihtoehtona fraktioimattomalle hepariinille, jos potilaalla on keuhkoembolia ja hänen tilansa on hemodynaamisesti epävakaa tai jos hän saa trombolyyttistä hoitoa tai hänelle tehdään keuhkoembolektomia, sillä Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tällaisissa kliinisissä tilanteissa.

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-/epiduraalivahingon kehittymisen riski. Epiduraalisten keuhkatetrien 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. Lääkäriin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty riskin nähden potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan antikoagulanttilääkitystä tromboosiprofylaksina.

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).

Epiduraalikatetri poistetaan aikaisintaan 18 tunnin kuluttua rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta. Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos annetaan aikaisintaan 6 tunnin kuluttua. Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Annessuosituksukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen, lukuun ottamatta elektiivistä lonkan tai polven tekonivelleikkausta

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, Rivaxa 10 mg -tablettien käyttö pitää keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen. 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. kohta 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 ritonaviiriin (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. Keskipaikeaa 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 asetyylisalisyylihappoannoksen 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 asetyylisalisyylihappo) 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 siirtymäjaksen 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 siirtymäjaksen 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 indusioijat

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusioijan rifampisiin kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni noin 50 % ja sen farmakodynaamiset vaikutukset vähenivät vastaavasti. Rivaroksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa saattaa myös pienentää rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien 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 harvinaisen) 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
Laskimotromboemolioiden (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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Hoidon maksimikesto
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (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
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
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-/ääreis valtimotautia 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 haittatapahtumien keräystapaa.

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten 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 haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheessa II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheessa III tutkimuksessa

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
Anemia (ml. vastaavat laboratorio-parametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombositopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtymisen			

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Ienverenvuoto, 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)		
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	Lihaverenvuoto		Verenvuodosta aiheutuva lihasaitio-oireyhtymä

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikanavan 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				
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 aterotromboottisten 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, urogenitaali-alue, 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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), aktivoitujen 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 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, 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 verihituleisiin 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 määrittämisessä 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.

Potilailla, joille tehtiin suuri ortopedinen leikkaus, 5./95. persenttiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 13–25 sekuntia (lähtöarvot ennen leikkausta 12–15 sekuntia) mitattuna 2–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan).

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 partiaallinen 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 kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Rivaroksabaanin kliininen ohjelma suunniteltiin osoittamaan rivaroksabaanin teho VTE:n, ts. proksimaalisen ja distaalisen syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE), ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri alaraajan ortopedinen leikkaus. Kontrolloiduissa satunnaistetuissa vaiheen III kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa (RECORD-ohjelma) tutkittiin yli 9 500 potilasta (7 050 lonkan tekonivelleikkausta ja 2 531 polven tekonivelleikkausta).

Kerran päivässä annettua 10 mg:n rivaroksabaaniannosta, jonka antaminen aloitettiin aikaisintaan 6 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen, verrattiin kerran päivässä annettuun 40 mg:n enoksapariiniannokseen, jonka antaminen aloitettiin 12 tuntia ennen leikkausta. Kaikissa kolmessa vaiheen III tutkimuksessa (ks. taulukko 4) rivaroksabaani vähensi merkittävästi kokonais-VTE-tapahtumien (venografialla todettu tai oireinen SLT, kuolemaan johtamaton KE ja kuolema) vakavien VTE-tapahtumien (proksimaalinen SLT, kuolemaan johtamaton KE ja VTE:hen liittyvä kuolema), ennalta määritetyn ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen tehon ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyttä. Lisäksi kaikissa kolmessa tutkimuksessa oireisen VTE:n esiintyvyys (oireinen SLT, kuolemaan johtamaton KE, VTE:hen liittyvä kuolema) oli rivaroksabaanilla hoidetuilla potilailla pienempi kuin enoksapariinilla hoidetuilla. Turvallisuuteen liittyvän tärkeimmän päätetapahtuman eli suurien vuotojen esiintyvyys oli verrannollinen potilailla, joita oli hoidettu rivaroksabaanilla (10 mg) tai enoksapariinilla (40 mg).

Taulukko 4: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III kliinisistä tutkimuksista

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Tutkimus- populaatio	4 541 lonkan tekonivelleikkauspotilasta			2 509 lonkan tekonivelleikkauspotilasta			2 531 polven tekonivelleikkauspotilasta		
Hoitoannos ja -aika leikkauksen jälkeen	Rivaroksa- baani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	Enoksa- pariini 40 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	p	Rivaroksa- baani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	Enoksa- pariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	p	Rivaroksa- baani 10 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	Enoksa- pariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	p
Kokonais- VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Vakava VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Oireinen VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Merkittäviä verenvuotoja	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Vaiheen III tutkimusten yhdistettyjen tulosten analyysi vahvisti yksittäisistä tutkimuksista saadut tiedot siitä, että VTE:n kokonaismäärä, vakava VTE ja oireinen VTE vähenevät annettaessa rivaroksabaania 10 mg kerran päivässä verrattuna enoksapariiniin 40 mg kerran päivässä.

Vaiheen III RECORD-tutkimusohjelman lisäksi on valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehty non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XAMOS). Tässä tutkimuksessa oli mukana 17 413 potilasta, joille tehtiin suuri lonkan tai polven ortopedinen leikkaus. Tutkimuksessa rivaroksabaania verrattiin muihin trombooseja estäviin lääkehoitoihin (vakiohoidot) reaali maailman tilanteessa. Oireita aiheuttava VTE ilmaantui 57 potilaalle (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 8 778) ja 88 potilaalle (1,0 %) vakiohoitoa saaneiden ryhmässä (n = 8 635; HR 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,43–0,91); turvallisuusjoukko). Suuria verenvuotoja ilmaantui 35 potilaalle (0,4 %) rivaroksabaaniryhmässä ja 29 potilaalle (0,3 %) vakiohoitoa saaneiden ryhmässä (HR 1,10; 95 %:n luottamusväli 0,67–1,80). Näin ollen tulokset olivat yhdenmukaisia keskeisten satunnaistettujen tutkimusten tulosten kanssa.

SLT:n, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy

Rivaroksabaanin kliininen ohjelma oli suunniteltu osoittamaan rivaroksabaanin teho akuutin SLT:n ja KE:n ensivaiheessa ja jatkohoidossa sekä uusiutumisen ehkäisyssä.

Neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) tutkittiin yli 12 800 potilasta, ja lisäksi tehtiin etukäteen määritelty yhdistetty analyysi Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimuksista. Hoidon yhdistetty kokonaiskesto kaikissa tutkimuksissa oli enintään 21 kuukautta.

Einstein DVT -tutkimuksessa tutkittiin SLT:n hoitoa sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 3 449:llä akuuttia SLT:tä sairastavalla potilaalla (tästä tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli oireinen KE). Hoidon kesto oli 3, 6 tai 12 kuukautta riippuen tutkimuslääkärin tekemästä kliinisestä arviosta.

Akuutin SLT:n 3 viikon pituisessa ensivaiheen hoidossa annettiin rivaroksabaania 15 mg kaksi kertaa päivässä. Tämän jälkeen annettiin 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.

Einstein PE -tutkimuksessa tutkittiin KE:n hoitoa sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 4 832:lla akuuttia KE:aa sairastavalla potilaalla. Hoidon kesto oli 3, 6 tai 12 kuukautta riippuen tutkimuslääkärin tekemästä kliinisestä arviosta.

Akuutin KE:n ensivaiheen hoidossa annettiin rivaroksabaania 15 mg kaksi kertaa päivässä kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen annettiin 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.

Sekä Einstein DVT- että Einstein PE -tutkimuksessa vertailuvalmisteen hoito-ohjelma koostui enoksapariinista, jota annettiin vähintään 5 päivän ajan yhdistettynä K-vitamiinin antagonistihoitoon, kunnes PT-/INR-arvo oli terapeuttisella alueella ($\geq 2,0$). Hoitoa jatkettiin K-vitamiinin antagonistilla, jonka annos säädettiin pitämään PT-/INR-arvot terapeuttisella alueella 2,0–3,0.

Einstein Extension -tutkimuksessa tutkittiin uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 1 197:llä SLT:ta tai KE:aa sairastavalla potilaalla. Hoidon kesto oli tutkimuslääkärin kliinisestä arviosta riippuen vielä 6–12 kuukautta potilailla, jotka olivat jo saaneet 6–12 kuukautta hoitoa laskimotromboemboliaan. Rivaroksabaaniannosta 20 mg kerran päivässä verrattiin lumelääkkeeseen.

Einstein DVT-, Einstein PE- ja Einstein Extension -tutkimuksissa käytettiin samoja ennalta määritettyjä ensisijaisia ja toissijaisia tehoa koskevia lopputuloksia. Ensisijainen tehon lopputulos oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai kuolemaan johtavan tai kuolemaan johtamattoman KE:n yhdistelmäksi. Toissijaiseksi tehon lopputulokseksi määriteltiin uusiutuvan SLT:n, kuolemaan johtamattoman KE:n ja mistä tahansa syystä aiheutuneen kuoleman yhdistelmä. Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin kuolemaan johtavan KE:n tai kuolemaan johtamattoman oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli varmistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6–12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää). Rivaroksabaaniannoksia 20 mg kerran päivässä ja rivaroksabaaniannoksia 10 mg kerran päivässä verrattiin 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannokseen kerran päivässä. Ensisijainen tehon lopputulos oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai kuolemaan johtavan tai kuolemaan johtamattoman KE:n yhdistelmäksi. Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 5) rivaroksabaanin todettiin olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) kuin enoksapariini / K-vitamiinin antagonistin arvioitaessa ensisijaista tehon lopputulosta ($p < 0,0001$ (vähintään samanveroisuuden [non-inferiority] testi); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (paremmuuden [superiority] testi). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon lopputulos ja suuret verenvuototapahtumat) riskisuhde oli 0,67 ([95 %:n luottamusväli: 0,47–0,95], nimellinen p-arvo $p = 0,027$) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoidon keston ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3, 6, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini- / K-vitamiinin antagonistin -ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen samankokoisten kolmannesten TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) ja uusiutuvan laskimotromboemboolian ilmaantuvuuden (yhteisvaikutuksen $p = 0,932$) välillä. Siinä kolmanneksessa, jossa oli tutkimuskeskuksen mukaan suurin TTR, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin verrattuna oli 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,35–1,35).

Turvallisuuden ensisijaisen lopputuloksen (suuret tai kliinisesti oleelliset muut kuin suuret verenvuodot) sekä turvallisuuden toissijaisen lopputuloksen (suuret verenvuototapahtumat) ilmaantuvuus oli samanlainen kummassakin hoitoryhmässä.

Taulukko 5: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT -tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	3 449 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos	
Hoitoannos ja hoidon kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonistit ^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 718
Oireinen uusiutuva VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Oireinen uusiutuva KE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Oireinen uusiutuva SLT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Oireinen KE ja SLT	1 (0,1 %)	0
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Suuri tai kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Suuret verenvuototapahtumat	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksabaani 15 mg kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä

b) Enoksapariini vähintään 5 päivän ajan ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen K-vitamiinin antagonistihoito

* $p < 0,0001$ (vähintään samanveroinen [*non-inferiority*] ennalta määriteltyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (paremmuus [*superiority*])

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin osoitettiin olevan vähintään samanveroinen (non-inferior) kuin enoksapariini / K-vitamiinin antagonistit tehon ensisijaisen lopputuloksen osalta ($p = 0,0026$ [vähintään samanveroisuuden [*non-inferiority*] testi]; riskisuhde: 1,123 [0,749–1,684]). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon lopputulos ja suuret verenvuototapahtumat) riskisuhde oli 0,849 ([95 %:n luottamusväli: 0,633–1,139], nimellinen p -arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeutisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoidon keston ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3, 6 ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini- / K-vitamiinin antagonistit -ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen samankokoisten kolmannesten TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) ja uusiutuvan laskimotromboemolian ilmaantuvuuden (yhteisvaikutuksen $p = 0,082$) välillä. Siinä kolmanneksessa, jossa oli keskuksen mukaan suurin kolmannes, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin verrattuna oli 0,642 (95 %:n luottamusväli: 0,277–1,484).

Turvallisuuden ensisijaisen lopputuloksen (suuret tai kliinisesti oleelliset muut kuin suuret verenvuototapahtumat) ilmaantuvuus oli hiukan pienempi rivaroksabaaniryhmässä (10,3 % [249/2 412]) kuin enoksapariini- / K-vitamiinin antagonistit -hoitoryhmässä (11,4 % [274/2 405]). Turvallisuuden toissijaisen lopputuloksen (suuret verenvuototapahtumat) ilmaantuvuus oli pienempi rivaroksabaaniryhmässä (1,1 % [26/2 412]) kuin enoksapariini- / K-vitamiinin antagonistit -hoitoryhmässä (2,2 % [52/2 405]); riskisuhde oli 0,493 (95 %:n luottamusväli: 0,308–0,789).

Taulukko 6: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein PE -tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	4 832 potilasta, joilla on oireinen akuutti keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonistit ^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413
Oireinen uusiutuva VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)

Tutkimuspopulaatio	4 832 potilasta, joilla on oireinen akuutti keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonisti ^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413
Oireinen uusiutuva KE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Oireinen uusiutuva SLT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Oireinen KE ja SLT	0	2 (< 0,1 %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Suuri tai kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Suuret verenvuototapahtumat	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksabaani 15 mg kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä

b) Enoksapariini vähintään 5 päivän ajan ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen K-vitamiinin antagonistihoito

* $p < 0,0026$ (vähintään samanveroinen [*non-inferiority*] ennalta määriteltyyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 1,123 (0,749–1,684)

Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimusten lopputuloksista tehtiin etukäteen määritelty yhdistetty analyysi (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimusten yhdistetystä analyysistä

Tutkimuspopulaatio	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja hoidon kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonisti ^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen uusiutuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Suuri tai kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Suuret verenvuototapahtumat	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksabaani 15 mg kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä

b) Enoksapariini vähintään 5 päivän ajan ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen K-vitamiinin antagonistihoito

* $p < 0,0001$ (vähintään samanveroisuus [*non-inferiority*] ennalta määriteltyyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661–1,186)

Yhdistetyn analyysin ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon lopputulos ja suuret verenvuototapahtumat) riskisuhde oli 0,771 ([95 %:n luottamusväli: 0,614–0,967], nimellinen p-arvo p = 0,0244).

Einstein Extension -tutkimuksessa (ks. taulukko 8) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa lopputuloksissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen lopputuloksen (suuret verenvuototapahtumat) ilmaantuvuus oli numeerisesti, mutta ei merkitsevästi, suurempi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten lopputulosten (suuret tai kliinisesti oleelliset muut kuin suuret verenvuototapahtumat) ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä, oli suurempi lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 8: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein Extension -tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	1 197 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n hoitoa ja ehkäisyä	
Hoitoannos ja hoidon kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen uusiutuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Suuret verenvuototapahtumat	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

* p < 0,0001 (paremmuus [*superiority*]); riskisuhde: 0,185 (0,087–0,393)

Einstein Choice -tutkimuksessa (ks. taulukko 9) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyyllisilyihappoannosta parempia tehon ensisijaisen lopputuloksen suhteen. Turvallisuuden pääasiallinen lopputulos (suuret verenvuototapahtumat) oli samankaltainen potilailla, jotka saivat 20 mg tai 10 mg rivaroksabaania kerran päivässä verrattuna 100 mg:aan asetyyllisilyihappoa.

Taulukko 9: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein Choice -tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N = 1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N = 1 127	Asetyyllisilyihappo 100 mg kerran päivässä N = 1 131
Hoidon keston mediaani [kvartaaliväli]	349 [189–362] päivää	353 [190–362] päivää	350 [186–362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N = 1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N = 1 127	Asetyyლისისყილიჰოპო 100 mg kerran päivässä N = 1 131
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Suuret verenvuototapahtumat	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Oireinen uusiutuva VTE tai suuri verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (paremmuus [superiority]) rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyylისისყილიჰოპო 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (paremmuus [superiority]) rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyylისისყილიჰოპო 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyylისისყილიჰოპო 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (nimellinen)

++ Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyylისისყილიჰოპო 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nimellinen)

Vaiheen III:n EINSTEIN-ohjelman lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti lopputulokset, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, suuri verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon kliinisissä hoitotilanteissa 5 142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Suurten verenvuotojen esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemبولian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaiden lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Mitatut lähtötason erot vakioitiin ennalta määritellyn propensiteettipisteityksen ositetun analyysin avulla, mutta tästä huolimatta jäännöskekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioidut riskisuhteet olivat seuraavat, kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: suuret verenvuodot 0,77 (95 %:n luottamusväli 0,40–1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 %:n luottamusväli 0,54–1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 %:n luottamusväli 0,24–1,07). Nämä kliinisessä hoidossa saadut tulokset ovat yhtenevät tässä käyttöaiheessa tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä non-interventionaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yli 40 000 syöpää sairastamatonta potilasta neljässä maassa, rivaroksabaania määrättiin syvän laskimotukoksen ja keuhkoemبولian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoitoon johtaneiden oireisten tai kliinisesti ilmeisten laskimotromboemبولisten/tromboemبولisten tapahtumien määrä sataa potilasvuotta kohti vaihteli 0,64 tapahtumasta (95 %:n luottamusväli 0,40–0,97) Britanniassa 2,30 tapahtumaan (95 %:n luottamusväli 2,11–2,51) Saksassa. Sairaalahoitoon johtaneiden verenvuotojen määrä oli sataa potilasvuotta kohti 0,31 kallonisäistä verenvuotoa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuotoa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuotoa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuotoa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

Potilaat, joilla on suuren riskin fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, jossa kaikki kolme vasta-ainetestiä 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 lopetettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli liikaa tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59 potilasta satunnaistettiin saamaan 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma 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 raportoitu 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 pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja tablettiannosten 2,5 mg ja 10 mg yhteydessä oraalinen biologinen hyötösuus 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 farmakokineetiikka on likimain lineaarinen annokseen noin 15 mg kerran päivässä saakka. Suurempana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, jolloin biologinen hyötösuus on pienempi. Imeytymisnopeus on suurempien annosten yhteydessä pienempi. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokineetiikassa on kohtalaista, ja yksilöiden välinen vaihtelu (variaatiokerroin) on 30–40 % lukuun ottamatta leikkauspäivää ja sen jälkeistä päivää, jolloin vaihtelevuus altistumisessa on suurta (70 %).

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 distaalisessa osassa tai nousevassa paksusuolella. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti, koska se voi vähentää imeytymistä ja siihen liittyvää rivaroksabaanialtistusta.

Biologinen hyötösuus (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 suspensionä mahaletkun kautta ja antamalla sen jälkeen nestemäinen ateria. Koska rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili on ennustettavissa ja suhteessa annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötösuuta 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.

Eriyisryhmät

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 pitoisuuteen 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 farmakokinetiikassa (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 potilaille, 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 rivaroksabaanialtistuksen 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 lisääntyä 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 potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min. Rivaroksabaania tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, jotka saavat rivaroksabaania laskimotromboembolioiden ehkäisyyn annoksena 10 mg kerran päivässä, pitoisuuden geometrinen keskiarvo (90 % ennustevali) 2–4 tuntia annon jälkeen (vastaa karkeasti annosvälin maksimi- ja minimipitoisuuksia) oli 101 (7–273) mikrog/l ja noin 24 tuntia annon jälkeen se oli 14 (4–51) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätapahtumien (tekijä Xa:n estyminen, protrombiiniaika [PT], aktivoitu partiaalinen 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. Potilailla leikkaus vaikutti lähtötason tekijään Xa ja protrombiiniaikaan, mikä johti pitoisuuden ja protrombiiniajan kulmakertoimen eroon leikkauksen jälkeisen päivän ja vakaan tilan välillä.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheissa laskimotromboembolioiden (VTE) primaariehkäisy.

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 luutumisen, 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
Punainen 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvät PVC/PVDC-alumiiniläpipakkaukset kartonkikoteloissa, joissa on 5, 10, 28, 30, 45 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja 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)

42798

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.02.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaxa 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 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, rosa, filmdragerade tabletter (diameter 6 mm), märkta med "10" på ena sidan av tablettens och släta den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

Den rekommenderade dosen är 10 mg rivaroxaban som tas oralt en gång dagligen. Den inledande dosen ska tas 6 till 10 timmar efter operationen, förutsatt att hemostas har etablerats.

Behandlingens duration beror på patientens individuella risk för VTE, vilket är beroende av typen av ortopedisk kirurgi.

- För patienter som genomgår större höftkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 5 veckor.
- För patienter som genomgår större knäkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 2 veckor.

Om en dos glöms ska patienten ta Rivaxa omedelbart och därefter fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen.

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Rivaxa 10 mg en gång dagligen, ska Rivaxa 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1–21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappingsförpackning av Rivaxa tillgänglig.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1–21) ska patienten ta Rivaxa omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Rivaxa dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen, ska patienten ta Rivaxa omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Rivaxa

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med rivaroxaban påbörjas när INR (internationellt normaliserat ratio) är $\leq 2,5$.

Då patienter byter från VKA till Rivaxa kommer INR-värdet att 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).

- För förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE behövs ingen justering av den rekommenderade dosen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

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 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 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.

Administreringssätt

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).

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

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 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.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). Hos patienter som får Rivaxa för att förebygga VTE efter elektiv höft- eller knäledsplastik kan detta göras genom vanlig kroppsundersökning av patienten, noggrann observation av operationssåret och regelbundna kontroller av hemoglobin. 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 trombocytaggregationshämmare 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).

Andra riskfaktorer för blödning

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

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbnings
- 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
- bronkiectasi eller anamnes på pulmonell blödning

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.

Höftfrakturkirurgi

Effekt och säkerhet har inte studerats hos rivaroxaban i kliniska interventionsstudier på patienter som genomgått höftfrakturkirurgi.

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Rivaxa rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av Rivaxa inte har studerats i dessa kliniska situationer.

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.

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).

Det ska gå minst 18 timmar efter den sista administreringen av rivaroxaban innan en epiduralkateter avlägsnas. Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp med undantag för elektiv höft- och knäplastik

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaxa 10 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning.

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 5.2).

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 trombocyt­aggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer. Försiktighet ska iakt­tas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyt­aggregationshämmare 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 trombocyper. 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 medicinering 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 medicinering 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 medicinering 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 rätta 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 kranskärslsjukdom/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 djup ventrombos (DVT), lungemboli (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 kranskärslsjukdom/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 prespecifierad 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 fosfat 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 menorragi ^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 administrationen				
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 förgiftningar 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 verkningsmekanismen 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 laborietestning 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 koagulopati) 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. Hämning 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 hämning 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. Hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) från 13 till 25 sekunder (värdet före kirurgi var 12 till 15 sekunder).

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

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid förebyggande av VTE, dvs. proximal och distal djup ventrombos (DVT) samt lungembolism (PE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i nedre extremiteterna. Mer än 9 500 patienter (7 050 för total höftledsplastik och 2 531 för total knäplastik) studerades i kliniska kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda fas III-studier, det s.k. RECORD-programmet.

Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen påbörjades inte tidigare än 6 timmar postoperativt och jämfördes med enoxaparin 40 mg en gång dagligen som påbörjades 12 timmar preoperativt. I alla tre fas III-studierna (se tabell 4) minskade rivaroxaban signifikant frekvensen för total VTE (alla venografiskt detekterbara eller symtomatiska DVT, icke-fatal PE och dödsfall) och större VTE (proximal DVT, icke-fatal PE och VTE-relaterat dödsfall), som var de i förväg specificerade primära och viktigaste sekundära endpoints för effekt. Vidare var i samtliga tre studier frekvensen av symtomatiska VTE (symtomatisk DVT, icke-fatal PE, VTE-relaterat dödsfall) lägre hos rivaroxabanbehandlade patienter i jämförelse med patienter som behandlades med enoxaparin. Den huvudsakliga effektvariabeln för säkerhet, större blödning, visade jämförbara frekvenser för patienter som behandlades med rivaroxaban 10 mg jämfört med enoxaparin 40 mg.

Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från kliniska fas III-studier

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studie-population	4 541 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 509 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 531 patienter som genomgick total knäplastik		
Behandlingsdos och duration efter kirurgi	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg en gång dagligen 35 ±4 dagar	p
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17(2,0 %)	81(9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Större VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6(0,6 %)	49(5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symtomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Större blödningar	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analysen av de poolade resultaten av fas III-studierna bekräftade de uppgifter som erhöles i de enskilda studierna beträffande reduktion av total VTE, större VTE och symtomatisk VTE med rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med enoxaparin 40 mg en gång dagligen.

Utöver fas III-programmet RECORD har efter godkännandet en icke-interventionell, öppen kohortstudie (XAMOS) utförts med 17 413 patienter som genomgått större ortopedisk kirurgi av höft eller knä, för att jämföra rivaroxaban med annan farmakologisk tromboprofylax (standardbehandling) i verkliga livet. Symtomatisk VTE förekom hos 57 (0,6 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=8 778) och hos 88 (1,0 %) patienter i standardbehandlingsgruppen (n=8,635; HR 0,63; 95 % KI: 0,43–0,91; säkerhetspopulation). Omfattande blödning förekom hos 35 (0,4 %) och 29 (0,3 %) av patienterna i rivaroxaban- respektive standardbehandlingsgruppen (HR 1,10; 95 % KI: 0,67–1,80). Resultaten överensstämmer således med resultaten från de pivotala randomiserade studierna.

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas IIIstudier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien).

Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0–3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker. I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6–12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

Einstein DVT-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$ (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443–1,042), $p=0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95 % konfidensintervall: 0,47–0,95), nominellt p-värde $p=0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4 %, 60,1 % och 62,8 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0–3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde = 0,932 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95 % konfidensintervall: (0,35–1,35)).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut DVT	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^a) 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA^b) 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)

Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen
b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA
* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443– 1,042), $p=0,076$ (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749–1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95 % konfidensintervall: 0,633–1,139), nominellt p -värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0–3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: (0,277–1,484)).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: (0,308–0,789)).

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

- a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen
b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA
* $p < 0,0026$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749– 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 7).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungeboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661– 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95 % konfidensintervall: 0,614– 0,967), nominellt p-värde $p = 0,0244$).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande VTE	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommande VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)

Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)
---	---------------	--------------

- a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen
 * $p < 0,0001$ (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087–0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 9) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmättet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt förebyggande av återkommande VTE		
Behandlingsdos	20 mg rivaroxaban en gång dagligen N=1 107	10 mg rivaroxaban en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189–362] dagar	353 [190–362] dagar	350 [186–362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiority) 20 mg rivaroxaban en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (superiority) 10 mg rivaroxaban en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14–0,47)

+ 20 mg rivaroxaban en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nominellt)

++ 10 mg rivaroxaban en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominellt)

Utöver fas III- programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7 %, 1,4 % respektive 0,5 %. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder,

cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95 % KI 0,40–1,50), 0,91 (95 % KI 0,54–1,54) respektive 0,51 (95 % KI 0,24–1,07). Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

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.

Pediatrisk 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 absorptionshastighet 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 %, med undantag för dagen då ingreppet görs och påföljande dag, då variabiliteten i exponering är hög (70 %).

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 rivaroxabanexponering.

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 morfolinodelen 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. Förslängning 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 ökningsgrad 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 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för att förebygga VTE var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 101 (7–273) respektive 14 (4–51) 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. Baslinjen för faktor Xa och PT påverkades hos patienter av kirurgin, vilket resulterade i en skillnad i lutningen för koncentration-PT mellan dagen efter kirurgi och steady state.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen primärt förebyggande av VTE för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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
Röd 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 5,10, 28, 30, 45 eller 98 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

42798

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.02.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.03.2024