

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaxa 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 28,8 mg:aa laktoosia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Pyöreät, kaksoiskuperat, tummanpunaiset kalvopäällysteiset tabletit (läpimitta 6,5 mm), joiden toisella puolella on kaiverrus 20 ja joiden vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuiset

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuisilla potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä ja yksi tai useampi riskitekijä, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio,  $\geq 75$  vuoden ikä, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

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

#### Pediatriset potilaat

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18 vuoden ikäisille ja yli 50 kg painaville lapsille ja nuorille vähintään 5 päivää kestäneen ensivaiheen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuisilla*

Suosittelun annos on 20 mg kerran päivässä, mikä on myös suositeltu enimmäisannos.

Rivaxa-hoidon tulee olla pitkäaikaista, mikäli aivohalvausta ja systeemistä emboliaa ehkäisevä hyöty on verenvuotoriskiä suurempi (ks. kohta 4.4).

Jos Rivaxa-annos unohtuu, se tulee ottaa välittömästi. Seuraavana päivänä tablettien ottamista tulee jatkaa suosituksen mukaisesti kerran päivässä. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

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

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 liittämissairauksia) tai joille on kehittynyt uusiutunut SLT tai KE pitkäkestoisesta Rivaxa-annoksena 10 mg kerran päivässä annetun estohoidon aikana, on harkittava hoitoa Rivaxa-annoksena 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 pitää seuraavana päivänä jatkaa lääkkeen ottamista suosituksen mukaisesti 15 mg kaksi kertaa päivässä.

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

*Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy lapsilla ja nuorilla*

Alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten Rivaxa-hoito tulee aloittaa vähintään 5 päivää kestäneen ensivaiheen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Lasten ja nuorten annos lasketaan painon perusteella.

- Paino 50 kg tai enemmän: Suositeltu annos on 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.
- Paino 30–50 kg: Suositeltu annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

Lapsen painoa on seurattava ja annos on tarkistettava säännöllisesti. Näin varmistetaan, että annos pysyy terapeutisella tasolla. Annosmuutoksia tehdään ainoastaan painon muutosten perusteella.

Lasten ja nuorten hoitoa on jatkettava vähintään 3 kuukauden ajan. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 12 kuukauden ajan, mikäli se on kliinisesti tarpeellista. Lapsista ei ole saatavilla tietoa, joka tukisi annoksen pienentämistä kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 3 kuukauden hoidon jälkeen on arvioitava yksilöllisesti siten, että otetaan huomioon tromboosin uusiutumisen riski ja vastaavasti mahdollinen verenvuotoriski.

Jos annos jää ottamatta, se pitää ottaa mahdollisimman pian asian huomaamisen jälkeen, mutta kuitenkin ainoastaan samana päivänä. Jos tämä ei ole mahdollista, potilaan on jätettävä annos väliin ja jatkettava hoitoa ottamalla seuraava annos määräyksen mukaan. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

#### *Siirtyminen K-vitamiinin antagonistista Rivaxa-valmisteeseen*

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: K-vitamiinin antagonistihoidon lopetetaan ja Rivaxa-hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on  $\leq 3,0$ .
- SLT:n ja KE:n hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aikuisilla sekä laskimotromboembolioiden hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy pediatriassa: K-vitamiinin antagonistihoidon lopetetaan ja Rivaxa-hoito aloitetaan, kun INR on  $\leq 2,5$ .

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

#### *Siirtyminen Rivaxa-valmisteesta K-vitamiinin antagonisteihin*

Antikoagulaatio saattaa olla riittämätöntä siirtymäjakson aikana, kun siirrytään Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoidon. Jatkuva riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Rivaxa saattaa suurentaa jo koholla olevaa INR-arvoa. Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoidon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti K-vitamiinin antagonistihoidon, kunnes INR on  $\geq 2,0$ . Siirtymäjakson 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 antagonistihoidon 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).

#### *Pediatriiset potilaat:*

Rivaxa-hoidosta K-vitamiinin antagonistihoidon siirtyvien lasten on jatkettava Rivaxa-valmisteen ottamista 48 tunnin ajan ensimmäisen K-vitamiinin antagonistiannon jälkeen. Kun valmistetta on käytetty samanaikaisesti 2 päivän ajan, INR-arvo on tarkistettava ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista Rivaxa-annosta. Rivaxa-valmisteen ja K-vitamiinin antagonistin samanaikaisen käytön jatkamista suositellaan, kunnes INR-arvo on  $\geq 2,0$ . Kun Rivaxa-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. edellä ja kohta 4.5).

#### *Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Rivaxa-valmisteeseen*

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla, jotka saavat parhaillaan parenteraalista antikoagulanttia, parenteraalisen antikoagulantin käyttö lopetetaan ja Rivaxa-hoito aloitetaan 0–2 tuntia ennen parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyyliset hepariinit) seuraavaa antoajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) käytön keskeyttämisaikana.

#### *Siirtyminen Rivaxa-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin*

Lopeta Rivaxa-hoito ja anna parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos sinä ajankohtana, jolloin seuraava Rivaxa-annos otettaisiin.

#### *Erityisryhmät*

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aikuiset:

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).

Keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noudatetaan seuraavia annossuosituksia:

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä, suositeltu annos on 15 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: Potilaita tulee hoitaa 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, 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.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

**Pediatriset potilaat:**

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50–80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavat lapset ja nuoret: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen aikuisista saatujen tietojen ja pediatrisista potilaista saatujen suppeiden tietojen perusteella (ks. kohta 5.2).
- Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavat lapset ja nuoret: Rivaxa-valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

**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).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

**Iäkkäät potilaat**

Ei annosmuutosta (ks. kohta 5.2).

**Paino**

Ei annosmuutosta aikuisille (ks. kohta 5.2).

Pediatristen potilaiden annos määräytyy painon perusteella.

**Sukupuoli**

Ei annosmuutosta (ks. kohta 5.2).

**Potilaat, joille tehdään rytminsiirto**

Rivaxa-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirron. Jos rytminsiirrosta hyödynnetään sydämen kaikukuvausta ruokatorven kautta (transesophageal echocardiogram, TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Rivaxa-hoito tulee aloittaa vähintään 4 tuntia ennen rytminsiirtoa, jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Ennen rytminsiirtoa tulee aina varmistaa, että potilas on ottanut Rivaxa-tabletteja lääkärin ohjeiden mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet suositukset.

**Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asennus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä**  
Kokemus on vähäistä pienennetyn 15 mg:n rivaroksabaaniannoksen käytöstä kerran päivässä (tai 10 mg kerran päivässä keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä [kreatiniinipuhdistuma

30–49 ml/min]) P2Y12:n estäjän lisänä enintään 12 kuukauden ajan ei-valvulaarista eteisvärinää sairastaville potilaille, jotka tarvitsevat suun kautta otettavaa antikoagulaatiohoitoa ja joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asennetaan stentti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Rivaxa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi tämän valmisteen käyttöä alle 18 vuoden ikäisille lapsille ei suositella muissa käyttöaiheissa kuin laskimotromboembolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä.

#### Antotapa

##### Aikuiset

Rivaxa on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

##### *Tablettien murskaaminen*

Jos potilas ei kykene nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaxa-tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta. Murskatun Rivaxa 15 mg tai 20 mg kalvopäällysteisen tabletin antamisen jälkeen potilaan on välittömästi syötävä ruokaa.

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. Murskatun Rivaxa 15 mg tai 20 mg kalvopäällysteisen tabletin antamisen jälkeen potilaalle on annettava välittömästi enteraalista ravitsemusta (ks. kohta 5.2).

##### *Lapset ja nuoret, joiden paino on yli 50 kg*

Rivaxa on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Potilasta tulee kehottaa nielemään tabletti nesteen kanssa. Se tulee ottaa myös ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit tulee ottaa noin 24 tunnin välein.

Jos potilas sylkee annoksen välittömästi pois tai oksentaa 30 minuutin kuluessa annoksen ottamisesta, tulee antaa uusi annos. Jos potilas kuitenkin oksentaa yli 30 minuutin kuluttua annoksen ottamisesta, uutta annosta ei anneta ja seuraava annos otetaan antoaikataulun mukaisesti.

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

### **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 (fondaparinuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranieteksilaaatti, 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 seuranta.

##### Verenvuotoriski

Rivaxa-valmistetta, kuten muitakin antikoagulantteja, käytettäessä potilaita on seurattava tarkoin verenvuodon merkkien havaitsemiseksi. Rivaxa-valmistetta suositellaan käyttämään 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 hemoglobiiniin 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).

Jos hemoglobiiniarvo tai verenpaine laskee selittämättömästi, on ryhdyttävä etsimään vuotokohtaa.

Vaikka rivaroksabaanihoidon yhteydessä ei tarvita altistuksen rutiininomaista seuranta, 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).

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoja keskushermostoinfektiota sairastavista lapsipotilaista, joilla on aivolaskimo- ja sinustromboosi, on vähän (ks. kohta 5.1). Verenvuodon riski on arvioitava huolellisesti ennen rivaroksabaanihoidon ja sen aikana.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla aikuispotilailla 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 tulee käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja potilas saa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka suurentavat rivaroksabaanipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Rivaroksabaanin käyttöä keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville lapsille ja nuorille ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

##### 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-proteasiin 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. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä (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 haavaisten 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 verenvuotoriskiä nähden yksilöllisesti riippuen kasvaimen sijainnista, antineoplastisesta hoidosta ja sairauden levinneisyysasteesta. Maha-suolikanavassa tai sukupuolielimissä ja virtsateissä sijaitseviin kasvaimiin on rivaroksabaanin hoidon 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 tietoa sen tueksi, että Rivaxa-valmisteella saataisiin riittävä antikoagulaatio tässä potilasryhmässä. Rivaxa-hoitoa ei suositella näille potilaille.

#### Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

#### Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asennus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Kliinisiä tutkimustuloksia on saatu interventiotutkimuksesta, jossa ensisijainen tavoite oli arvioida hoidon turvallisuutta ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä, kun potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asennettiin stentti. Tiedot hoidon tehosta tässä potilasryhmässä ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Tietoja ei ole saatavilla sellaisista potilaista, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus / ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

#### 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 antitromboottisia lääkkeitä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on neuraksiaalisten puudutusten (spinaali-/epiduraalipuudutuksen) tai spinaali-/epiduraalipunktion yhteydessä pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman kehittymisen riski. Epiduraalisten kestopunktioiden postoperatiivinen käyttö tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä näiden tapahtumien riskiä. Riskiä voi lisätä myös traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen tunnottomuus tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty riskin nähden potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan antikoagulanttilääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa Rivaxa 20 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

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 arvioidaan olevan vähäinen. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa, ja sitä ja diagnostisen toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava.

Yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella epiduraalikatetri tulisi poistaa vasta, kun rivaroksabaanin viimeisestä antokerrasta on kulunut vähintään kaksi kertaa puoliintumisaika eli vähintään 18 tuntia nuorilla aikuispotilailla ja 26 tuntia iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos annetaan aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta rivaroksabaania saavilla lapsilla ei ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa rivaroksabaanin anto keskeytetään ja harkitaan lyhytvaikutteisen parenteraalisen antikoagulantin käyttöä.

### Annossuosituksen ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, Rivaxa 20 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).

### Iäkkäät 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 yleisoreista 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

Yhteisvaikutusten laajuudesta pediatriassa potilailla ei ole tietoa. Pediatrien potilaiden hoidossa on otettava huomioon seuraavassa mainitut aikuisia koskevat yhteisvaikutustiedot ja kohdan 4.4 varoitukset.

### CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg kerran päivässä) tai ritonaviirin (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, itraakonatsolilla, 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. Keskivaikeaa 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. Klopidoogreelin (300 mg:n latausannos ja sen jälkeen 75 mg:n ylläpitoannos) ei todettu aiheuttavan farmakokineettistä yhteisvaikutusta rivaroksabaanin (15 mg) kanssa, mutta todettiin potilaiden eräässä 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 antagonistiksi 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<sub>trough</sub>-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, karbamatsipiini, 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.

#### 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 tulemistä rivaroksabaanin hoidon aikana.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rivaxa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtymisten (melko harvinainen) ja huimauksen (yleinen) kaltaisia häirtäviä vaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla esiintyy näitä häirtäviä vaikutuksia, 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 tehdyssä vaiheen III tutkimuksissa**

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Hoidon maksimikesto
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
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	39,5 % potilaista	4,6 % potilaista
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarista eteisvärinää	28/100 potilasvuotta	2,5/100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	22/100 potilasvuotta	1,4/100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla	6,7/100 potilasvuotta	0,15/100 potilasvuotta**
	8,38/100 potilasvuotta <sup>#</sup>	0,74/100 potilasvuotta*** <sup>#</sup>

\* 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
<b>Veri ja imukudos</b>				
Anemia (ml. vastaavat laboratorio-parametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) <sup>A</sup> , trombosytopenia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
<b>Hermosto</b>				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen			
<b>Silmät</b>				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
<b>Sydän</b>				
	Takykardia			
<b>Verisuonisto</b>				
Hypotensio, hematooma				
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				

<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Ienverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-suolikanavan kivut sekä vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus <sup>A</sup> , ripuli, oksentelu <sup>A</sup>	Suun kuivuminen			
<b>Maksa ja sappi</b>				
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, suurentunut bilirubiinipitoisuus, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus <sup>A</sup> , suurentunut GGT-pitoisuus <sup>A</sup>	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>				
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	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				
Raajakipu <sup>A</sup>	Hemartroosi	Lihaverenvuoto		Verenvuodosta aiheutuva lihasaitio-oireyhtymä
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				
Urogenitaalikanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia <sup>B</sup> ), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen)				Munuaisten vajaatoiminta / akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Kuume <sup>A</sup> , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema <sup>A</sup>		
<b>Tutkimukset</b>				
	Suurentunut LDH-pitoisuus <sup>A</sup> , suurentunut lipaasipitoisuus <sup>A</sup> , suurentunut amylaasipitoisuus <sup>A</sup>			
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontuusio, haavaerite <sup>A</sup>		Vaskulaarinen pseudoaneurysma <sup>C</sup>		

- 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 häiritsevien tapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyysin jälkeen ei todettu häiritsevien tapahtumien ilmaantuvuuden lisääntymistä eikä uusia häiritsevyyksiä.

#### Kuvaus valituista häiritsevyyksistä

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 tyrehdyttäminen). Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (eli nenä, ien, maha-suolikanava, urogenitaalialue, mukaan lukien poikkeava emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanin hoidon 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.

## Pediatriset potilaat

### *VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy*

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahdesta vaiheen II ja yhdestä vaiheen III avoimesta vaikuttavalla aineella kontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatria potilaita, jotka olivat iältään vastasyntyneestä alle 18-vuotiaisiin. Turvallisuuslöydökset eri pediatriaissa ikäryhmissä olivat yleensä samankaltaisia rivaroksabaania ja vertailuvalmistetta saaneilla potilailla. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanihoitoa saaneilla 412 lapsella ja nuorella oli samankaltainen kuin aikuisilla ja yhdenmukainen ikään perustuvissa alaryhmissä, joskin potilaiden pieni määrä asettaa arvioinnille rajoituksia. Pediatrisilla potilailla päänsärkyä (hyvin yleinen, 16,7 %), kuumetta (hyvin yleinen, 11,7 %), nenäverenvuotoa (hyvin yleinen, 11,2 %), oksentelua (hyvin yleinen, 10,7 %), takykardiaa (yleinen, 1,5 %), bilirubiinipitoisuuden suurenemista (yleinen, 1,5 %) ja konjugoituneen bilirubiinipitoisuuden suurenemista (melko harvinainen, 0,7 %) raportoitiin useammin kuin aikuisilla. Kuten aikuisilla, menorragiaa todettiin 6,6 %:lla (yleinen) tytöistä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Trombosytopeniaa on todettu aikuisilla valmisteen markkinoille tulon jälkeen, ja se oli yleistä (4,6 %) pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatrisilla potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikkeitä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 aikuispotilailla. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta Verenvuodon tyrehtyttäminen). Lapsista on saatavilla vain vähän tietoja. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sitä suuremmilla rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla oletetaan olevan maksimaalinen vaikutus aikuisilla ilman keskimääräisen altistuksen lisääntymistä plasmassa. Supratherapeuttisia annoksia koskevaa tietoa ei kuitenkaan ole saatavilla lapsista.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen on käytettävissä spesifinen vastalääke aikuisille (andeksaneetti alfa; ks. andeksaneetti alfan valmisteyhteenveto), mutta sen käyttöä lapsille ei ole vahvistettu.

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 aikuisilla noin 5–13 tuntia. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (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 tyrehtyystoimenpiteet, 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), aktivoituneen protrombiinikompleksikonsentraatin (APCC) tai rekombinantin tekijä VIIa:n (r-FVIIa) antamista. Tällä hetkellä on kuitenkin hyvin vähän kliinistä kokemusta näiden lääkevalmisteiden käytöstä rivaroksabaania saaville aikuisille ja lapsille. 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 aikuisille on vähän ja aminokapronihapon ja aprotiniinin käytöstä ei lainkaan. Näiden aineiden käytöstä rivaroksabaania saaville lapsille ei ole kokemusta. 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 verihutaleisiin ole osoitettu.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen havaittiin estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden läheisesti plasmassa olevien pitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun 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, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, protrombiiniajan (Neoplastin) 5./95. persentiilit olivat kaksi kertaa päivässä otetun 15 mg:n rivaroksabaaniannoksen yhteydessä 17–32 sekuntia ja kerran päivässä otetun 20 mg:n rivaroksabaaniannoksen yhteydessä 15–30 sekuntia mitattuna 2–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Pienimmillä pitoisuuksilla ( $C_{\text{trough}}$  8–16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5./95. persentiilit kaksi kertaa päivässä otetun 15 mg:n annoksen yhteydessä olivat 14–24 sekuntia ja kerran päivässä otetun 20 mg:n annoksen yhteydessä (18–30 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 13–20 sekuntia.

Potilailla, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja jotka saivat rivaroksabaania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, protrombiiniajan (Neoplastin) 5./95. persentiilit olivat kerran päivässä otetun 20 mg:n annoksen yhteydessä 14–40 sekuntia ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kerran päivässä otetun 15 mg:n annoksen yhteydessä 10–50 sekuntia, kun ne mitattiin 1–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan. Pienimmillä pitoisuuksilla ( $C_{\text{trough}}$  16–36 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5./95. persentiilit olivat kerran päivässä otetun 20 mg:n annoksen yhteydessä 12–26 sekuntia, ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kerran päivässä otetun 15 mg:n annoksen yhteydessä ne olivat 12–26 sekuntia.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoamista terveillä aikuisilla tutkittavilla (n = 22) selvittäneessä kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa

käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä protrombiinikompleksikonsentraatti (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä protrombiinikompleksikonsentraatti (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatti lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatti noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatilla oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannon muutosten kumoamisessa kuin neljän hyytymistekijän protrombiinikompleksikonsentraatilla (ks. kohta 4.9).

Myös aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen arviointiin. Kliinisessä hoidossa koagulaatioparametrien rutiiniluonteinen tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanihoidon aikana. Rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

PT- (Neoplastin-reagenssi), aPTT- ja anti-Xa-määritykset (kalibroitu kvantitatiivinen testi) korreloivat lapsilla hyvin plasmassa olevien pitoisuuksien kanssa. Anti-Xa:n ja plasmassa olevien pitoisuuksien välinen korrelaatio on lineaarinen, ja sen kulmakerroin on lähellä yhtä. Yksilöllisiä poikkeamia eli suurempia tai pienempiä anti-Xa-arvoja suhteessa vastaaviin plasmassa oleviin pitoisuuksiin saattaa esiintyä. Hyytymisarvojen rutiiniseuranta ei ole tarpeen kliinisen rivaroksabaanihoidon aikana. Rivaroksabaanipitoisuudet voidaan kuitenkin mitata kalibroidulla kvantitatiivisella antifaktori Xa -testillä (mikrog/l), jos se on kliinisesti aiheellista (ks. lapsilla todettujen plasman rivaroksabaanipitoisuuksien vaihteluvälit kohdan 5.2 taulukosta 13). Ailempaa määritysrajaa on harkittava, kun anti-Xa-testiä käytetään lapsilla plasman rivaroksabaanipitoisuuksien mittaamiseen. Tehoa tai turvallisuutta koskevien tapahtumien kynnyksarvoja ei ole vahvistettu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

*Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä*

Rivaroksabaanin kliininen ohjelma on suunniteltu osoittamaan rivaroksabaanin teho aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä.

Kaksoissokkoutetussa ROCKET AF -avaintutkimuksessa 14 264 potilasta sai joko 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä (15 mg kerran päivässä, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min) tai varfariinia, jonka annos titrattiin INR-kohdearvoon 2,5 (terapeuttinen alue 2,0–3,0). Hoitoajan mediaani oli 19 kuukautta ja hoidon kokonaiskesto enintään 41 kuukautta.

34,9 %:a potilaista hoidettiin samaan aikaan asetyylisalisyylihapolla ja 11,4 %:a ryhmän III rytmihäiriölääkkeillä, mukaan lukien amiodaronilla.

Rivaroksabaani oli vähintään samanveroinen (non-inferior) varfariiniin verrattuna ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman eli aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian estossa. Hoitoa saaneissa hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa aivohalvaus tai systeeminen embolia havaittiin 188 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (1,71 % vuodessa) ja 241 potilaalla varfariiniryhmässä (2,16 % vuodessa) (HR 0,79; 95 %:n luottamusväli 0,66–0,96; vähintään samanveroisuuden  $p < 0,001$ ). Kaikkien satunnaistettujen potilaiden ITT-analyysissä ensisijaisia tapahtumia todettiin 269 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (2,12 % vuodessa) ja 306 potilaalla varfariiniryhmässä (2,42 % vuodessa) (HR 0,88; 95 %:n luottamusväli 0,74–1,03; vähintään samanveroisuuden  $p < 0,001$ ; paremmuuden [superiority]  $p = 0,117$ ). Tulokset ITT-analyysissä hierarkkisessa järjestyksessä testatuista toissijaisista päätetapahtumista esitetään taulukossa 4.

Varfariiniryhmän potilaiden INR-arvot olivat terapeuttisella alueella (2,0–3,0) keskimäärin 55 % ajasta (mediaani 58 %; kvartaaliväli 43–71 %) Rivaroksabaanin vaikutus oli samanlainen riippumatta tutkimuskeskuksen TTR:stä (time in target range 2,0-3,0) arvioituna samankokoisissa neljänneksissä (yhteisvaikutuksen  $p = 0,74$ ). Siinä neljänneksessä, jossa oli tutkimuskeskuksen mukaan suurin TTR, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin verrattuna oli 0,74 (95 %:n luottamusväli 0,49–1,12).

Turvallisuutta koskevan pääasiallisen lopputuloksen (suuret ja muut kuin suuret kliinisesti oleelliset verenvuodot) ilmaantuvuusluvut olivat kummassakin hoitoryhmässä samankaltaiset (ks. taulukko 5).

**Taulukko 4: Vaiheen III ROCKET AF -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset**

Tutkimuspopulaatio	Tehon ITT analyysi potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä) Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Varfariini titrattuna INR-kohdearvoon 2,5 (terapeuttinen alue 2,0–3,0) Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo ( <i>superiority</i> -testi)
Aivohalvaus ja keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Aivohalvaus, keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia ja verisuoniperäinen kuolema	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Aivohalvaus, keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia, verisuoniperäinen kuolema ja sydäninfarkti	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Aivohalvaus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Sydäninfarkti	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

**Taulukko 5: Vaiheen III ROCKET AF -tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset**

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä <sup>a)</sup>		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä) Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Varfariini titrattuna INR-kohdearvoon 2,5 (terapeuttinen alue 2,0–3,0) Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo
Suuret ja muut kuin suuret kliinisesti oleelliset verenvuodot	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Suuret verenvuodot	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Verenvuodosta johtuva kuolema*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Kriittisen elimen verenvuoto*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Kallonsisäinen verenvuoto*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Hemoglobiinipitoisuuden lasku*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä <sup>a)</sup>		
	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä) Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Varfariini titrattuna INR-kohdearvoon 2,5 (terapeuttinen alue 2,0–3,0)  Tapahtumien määrä (per 100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % :n luottamusväli) p-arvo
Kahden tai useamman punasolutiiviste- tai kokoveriyksikön siirto*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Muut kuin suuret kliinisesti oleelliset verenvuototapahtumat	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Turvallisuuspotilasjoukko, lääkehoidon aikana

\* Nimellisesti merkitsevä

Vaiheen III ROCKET AF -tutkimuksen lisäksi on markkinoille tulon jälkeen tehty prospektiivinen, yksihaarainen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XANTUS), jossa arvioitiin keskitetysti lopputulokset, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja suuret verenvuodot. Tutkimukseen otettiin mukaan 6 704 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joilla tarkasteltiin aivohalvauksen ja keskushermostoon liittymättömän systeemisen embolian ehkäisyä kliinisessä hoidossa. XANTUS-tutkimuksessa keskimääräiset CHADS<sub>2</sub>-pisteet olivat 1,9 ja HAS-BLED-pistemäärä oli 2,0 verrattuna ROCKET AF -tutkimuksen keskimääräisiin CHADS<sub>2</sub>-pisteisiin 3,5 ja HAS-BLED-pisteisiin 2,8. Suuria verenvuotoja esiintyi 2,1 per 100 potilasvuotta. Kuolemaan johtaneita verenvuotoja raportoitiin 0,2 per 100 potilasvuotta ja kallonsisäisiä verenvuotoja 0,4/100 potilasvuotta. Aivohalvauksia tai keskushermostoon liittymättömiä systeemisiä embolioita kirjattiin 0,8 per 100 potilasvuotta. Nämä kliinisessä hoidossa tehdyt havainnot ovat yhdenmukaisia tämän käyttöaiheen tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä non-interventionaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yli 162 000 potilasta neljästä maasta, rivaroksabaania määrättiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä. Iskeemisten aivohalvaustapahtumien määrä oli 0,70 (95 %:n luottamusväli 0,44–1,13) per 100 potilasvuotta. Sairaalahoitoon johtaneiden verenvuototapahtumien määrä sataa potilasvuotta kohti oli 0,43 kallonsisäistä verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,59), 1,04 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,65–1,66), 0,41 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,53) ja 0,40 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,25–0,65).

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, avoimeen, eksploratiiviseen monikeskustutkimukseen, jossa päätetapahtumien arviointi oli sokkoutettu (X-VERT), osallistui 1 504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä, ja heille oli varattu aika rytminsiirtoon. Tutkimuksen tarkoitus oli verrata rivaroksabaania ja annossovitettua K-vitamiinin antagonistia (satunnaistamissuhde 2:1) kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä. Tutkimuksessa käytettiin sekä ruokatorven kautta tehtävää sydämen ultraäänikuvausta (TEE) hyödyntävää rytminsiirtoa (1–5 vuorokauden esilääkitys ennen toimenpidettä) että perinteistä rytminsiirtoa (vähintään 3 viikon esilääkitys ennen toimenpidettä). Ensisijainen tehon päätetapahtuma (aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, keskushermostoon liittymätön systeeminen embolia, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarikuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) K-vitamiinin antagonistiryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 %:n luottamusväli 0,15–1,73; modifioitu ITT-

joukko). Pääasiallinen turvallisuuden päätetapahtuma (suuri verenvuoto) ilmeni 6 potilaalla (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 988) ja 4 potilaalla (0,8 %) K-vitamiinin antagonistiryhmässä (n = 499) (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,21–2,67; turvallisuuspotilasjoukko). Tämä eksploratiivinen tutkimus osoitti, että rytminsiirron yhteydessä teho ja turvallisuus rivaroksabaani- ja K-vitamiinin antagonistihoidoitoryhmissä olivat verrannolliset.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asennus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (PIONEER AF-PCI) osallistui 2 124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asennettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja yhden K-vitamiinin antagonistihoidon turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1, ja kokonaishoitoaika oli 12 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Ryhmä 1 sai 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä (10 mg kerran päivässä, jos kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min) yhdistettynä P2Y12:n estäjään. Ryhmä 2 sai 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä yhdistettynä verihutaleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopidoorela [tai vaihtoehtoinen P2Y12:n estäjä]) ja pieni asetyylisalisyylihappoannos 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg, jos kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pieneen asetyylisalisyylihappoannokseen. Ryhmä 3 sai annossovittua K-vitamiinin antagonistihoidon yhdistettynä verihutaleiden kaksoisestolääkitykseen 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen annossovittua K-vitamiinin antagonistihoidon yhdistettynä pieneen asetyylisalisyylihappoannokseen.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli kliinisesti merkittävä verenvuoto todettiin 109 henkilöllä (15,7 %) ryhmässä 1, 117 henkilöllä (16,6 %) ryhmässä 2 ja 167 henkilöllä (24,0 %) ryhmässä 3 (riskisuhde 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,47–0,76;  $p < 0,001$ , ja riskisuhde 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,50–0,80;  $p < 0,001$ ). Toissijainen päätetapahtuma (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) todettiin 41 henkilöllä (5,9 %) ryhmässä 1, 36 henkilöllä (5,1 %) ryhmässä 2 ja 36 henkilöllä (5,2 %) ryhmässä 3. Kussakin rivaroksabaaniryhmässä kliinisesti merkittävien verenvuotojen määrä väheni merkittävästi verrattuna K-vitamiinin antagonistin käyttöön, kun ei-valvulaarista eteisvärinää sairastavalle potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asennettiin stentti.

PIONEER AF-PCI -tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida hoidon turvallisuutta. Tehosta tästä potilasjoukossa (mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat) on vähän tietoa.

#### *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 antagonistihoidon,

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 antikoagulanttihoidon. 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 6) 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 6: 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 <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonistin <sup>b)</sup> 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

Tutkimuspopulaatio	3 449 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos	
Hoitoannos ja hoidon kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini / K-vitamiinin antagonistit <sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 718
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 määriteltyyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (paremmuus [*superiority*])

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 7) 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 terapeuttisella 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 TTR, 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 7: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein PE -tutkimuksesta**

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

<b>Tutkimuspopulaatio</b>	<b>4 832 potilasta, joilla on oireinen akuutti keuhkoembolia</b>	
<b>Hoitoannos ja -kesto</b>	<b>Rivaroksabaani<sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419</b>	<b>Enoksapariini / K-vitamiinin antagonisti<sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413</b>
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 8).

### **Taulukko 8: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimusten yhdistetystä analyysistä**

<b>Tutkimuspopulaatio</b>	<b>8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia</b>	
<b>Hoitoannos ja hoidon kesto</b>	<b>Rivaroksabaani<sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150</b>	<b>Enoksapariini / K-vitamiinin antagonisti<sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131</b>
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 9) 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 9: 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 <sup>a)</sup> 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 10) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannosta 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 asetyylisalisyylihappoa.

**Taulukko 10: 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	Asetyyllisalisyylihappo 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 %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai keskushermostoon liittyvät systeemiset embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Suuret verenvuototapahtumat	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)

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
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 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	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 laskimotromboemolian 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 jäännössekoittuminen (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 keuhkoemolian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoitoon johtaneiden oireisten tai kliinisesti ilmeisten laskimotromboembolisten/tromboembolisten 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 kallonsisäistä 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).

### Pediatriset potilaat

#### *Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla*

Yhteensä 727:ää lasta, joilla oli varmistettu akuutti VTE ja joista 528 sai rivaroksabaania, tutkittiin kuudessa avoimessa pediatriassa monikeskustutkimuksessa. Kehon painoon perustuva annostus potilailla, jotka olivat iältään vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin, sai aikaan samankaltaisen rivaroksabaanialistuksen kuin vaiheen III tutkimuksessa oli varmistettu aikuisilla SLT-potilailla, jotka saivat 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä (ks. kohta 5.2).

Vaiheen III EINSTEIN Junior -tutkimus oli avoin, satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus 500 pediatrialla potilaalla (ikä vastasyntyneistä < 18-vuotiaisiin), joilla oli varmistettu akuutti VTE.

Tutkimukseen osallistui 276 iältään 12 – < 18-vuotiaasta lasta, 101 iältään 6 – < 12-vuotiaasta lasta, 69 iältään 2 – < 6-vuotiaasta lasta ja 54 iältään < 2-vuotiaasta lasta.

Indeksi-VTE luokiteltiin joko keskuslaskimokatetriin liittyväksi VTE:ksi (CVC-VTE; 90/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 37/165 potilasta verrokkiryhmässä), aivolaskimo- ja sinuromboosiksi (CVST; 74/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 43/165 potilasta verrokkiryhmässä) tai muiksi VTE-tapahtumiksi, joihin kuuluivat myös SLT ja KE (ei-CVC-VTE; 171/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 85/165 potilasta verrokkiryhmässä). Yleisin indeksitromboosin muoto oli 12 – < 18-vuotiailla lapsilla ei-CVC-VTE, jota esiintyi 211 lapsella (76,4 %), 6 – < 12-vuotiailla lapsilla ja 2 – < 6-vuotiailla lapsilla CVST, jota esiintyi 48 lapsella (47,5 %) ja vastaavasti 35 lapsella (50,7 %), sekä < 2-vuotiailla lapsilla CVC-VTE, jota esiintyi 37 lapsella (68,5 %).

Rivaroksabaaniryhmässä ei ollut yhtään < 6 kuukauden ikäistä lasta, jolla oli CVST. 22 potilaalla, jolla oli CVST, oli keskushermostoinfektio (13 potilasta rivaroksabaaniryhmässä ja 9 potilasta verrokkiryhmässä).

438 lapsella (87,6 %) VTE oli pysyvien, ohimenevien tai sekä pysyvien että ohimenevien riskitekijöiden aiheuttama.

Potilaita hoidettiin aluksi terapeuttisilla annoksilla fraktioimatonta hepariinia, pienimolekyylisiä hepariinia tai fondaparinuuksia vähintään 5 päivän ajan, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko rivaroksabaania kehon painoon perustuvina annoksina tai vertailuvalmistetta (hepariinit, K-vitamiinin antagonistit) päätutkimuksen hoitajakson ajan, jonka kesto oli 3 kuukautta (1 kuukausi niillä < 2-vuotiailla lapsilla, joilla oli CVC-VTE). Lähtötilanteessa tehty diagnostinen kuvantamistutkimus toistettiin päätutkimuksen hoitajakson lopussa, mikäli se oli kliinisesti mahdollista. Tässä vaiheessa tutkimushoito voitiin lopettaa tai sitä voitiin jatkaa yhteensä enintään 12 kuukauden ajan (3 kuukauden ajan niillä < 2-vuotiailla lapsilla, joilla oli CVC-VTE) tutkijan harkinnan mukaan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireinen uusiutuva VTE. Ensisijainen turvallisuuden lopputulos oli suuren verenvuodon ja kliinisesti oleellisen muun kuin suuren verenvuodon (CRNMB) yhdistelmä. Hoitoryhmien suhteen sokkoutettu riippumaton toimikunta arvioi kaikki tehoa ja turvallisuutta koskevat lopputulokset keskitetysti. Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukoissa 11 ja 12.

VTE uusiutui rivaroksabaaniryhmässä neljällä potilaalla 335:stä ja verrokkiryhmässä viidellä potilaalla 165:stä. Suuren verenvuodon ja kliinisesti oleellisen muun kuin suuren verenvuodon yhdistelmä raportoitiin kymmenellä rivaroksabaanihoitoa saaneella potilaalla 329:stä (3 %) ja kolmella vertailuvalmistetta saaneella potilaalla 162:sta (1,9 %). Kliinistä nettohyötyä (oireinen uusiutuva VTE ja suuret verenvuototapahtumat) raportoitiin rivaroksabaaniryhmässä neljällä potilaalla 335:stä ja verrokkiryhmässä seitsemällä potilaalla 165:stä. Uusintakuvauksessa veritulppataakan todettiin normalisoituneen 128:lla rivaroksabaanihoitoa saaneista 335 potilaasta ja 43:lla verrokkiryhmän 165 potilaasta. Nämä havainnot olivat yleisesti ottaen samankaltaisia eri ikäryhmissä.

Rivaroksabaaniryhmässä oli 119 (36,2 %) lasta ja verrokkiryhmässä 45 (27,8 %) lasta, joilla oli mikä tahansa hoidon aikana ilmennyt verenvuoto.

**Taulukko 11: Tehoa koskevat tulokset pääasiallisen hoitajakson lopussa**

<b>Tapahtuma</b>	<b>Rivaroksabaani N = 335*</b>	<b>Vertailuvalmiste N = 165*</b>
Uusiutuva VTE (ensisijainen tehon päätetapahtuma)	4 (1,2 %, 95 %:n luottamusväli 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 %:n luottamusväli 1,2 % – 6,6 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + oireeton paheneminen uusintakuvauksessa	5 (1,5 %, 95 %:n luottamusväli 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 %:n luottamusväli 1,6 % – 7,6 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + oireeton paheneminen + ei muutosta uusintakuvauksessa	21 (6,3 %, 95 %:n luottamusväli 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 %:n luottamusväli 7,3 % – 17,4 %)

<b>Tapahtuma</b>	<b>Rivaroksabaani N = 335*</b>	<b>Vertailuvalmiste N = 165*</b>
Normalisoituminen uusintakuvauksessa	128 (38,2 %, 95 %:n luottamusväli 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 %:n luottamusväli 19,8 % – 33,0 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + vakava verenvuoto (kliininen nettohyöty)	4 (1,2 %, 95 %:n luottamusväli 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 %:n luottamusväli 2,0 % – 8,4 %)
Kuolemaan johtava tai kuolemaan johtamaton keuhkoembolia	1 (0,3 %, 95 %:n luottamusväli 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 %:n luottamusväli 0,0 % – 3,1 %)

\*koko analyysiaineisto, kaikki satunnaistetut lapset

**Taulukko 12: Turvallisuutta koskevat tulokset pääasiallisen hoitajakson lopussa**

	<b>Rivaroksabaani N = 329*</b>	<b>Vertailuvalmiste N = 162)*</b>
Yhdistetty: suuri verenvuoto + kliinisesti oleellinen muu kuin suuri verenvuoto (ensisijainen turvallisuutta koskeva lopputulos)	10 (3,0 %, 95 %:n luottamusväli 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 %:n luottamusväli 0,5 % – 5,3 %)
Suuri verenvuoto	0 (0,0 %, 95 %:n luottamusväli 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 %:n luottamusväli 0,2 % – 4,3 %)
Mitkä tahansa hoidon aikana ilmenneet verenvuodot	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

\* turvallisuutta koskeva analyysiaineisto; kaikki satunnaistetut lapset, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä

Rivaroksabaanin teho- ja turvallisuusprofiili oli laajalti samankaltainen pediatriassa VTE-potilasjoukossa ja SLT-/KE-aikuispotilasjoukossa. Niiden tutkittavien osuus, joilla oli mikä tahansa verenvuoto, oli kuitenkin suurempi pediatriassa VTE-potilasjoukossa verrattuna SLT-/KE-aikuispotilasjoukkoon.

#### 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.

#### Pediatriiset potilaat

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Seuraavat tiedot perustuvat aikuisista saatuihin tietoihin.

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 hyötyosuus on suuri (80–100 %) riippumatta siitä, otetaanko annos paastotilassa vai ruokailun jälkeen. Ruoan kanssa ottaminen ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin, kun annos on 2,5 mg ja 10 mg.

20 mg:n tabletin oraalinen biologinen hyötyosuus oli paastotilassa 66 % vähäisemmän imeytymisen vuoksi. Kun Rivaxa 20 mg -tabletteja otetaan ruoan kanssa, AUC-arvo suureni keskimäärin 39 % verrattuna tabletin ottamiseen paastotilassa, mikä viittaa lähes täydelliseen imeytymiseen ja suureen oraaliseen biologiseen hyötyosuuteen. Rivaxa 15 mg ja 20 mg -valmisteet on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on paastotilassa likimain lineaarinen annokseen noin 15 mg kerran päivässä saakka. Ravituksessa Rivaxa 10 mg, 15 mg ja 20 mg -tablettien farmakokinetiikka oli suhteessa annokseen. Suurempina annoksina rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, jolloin biologinen hyötyosuus on pienempi. Imeytymisnopeus on suurempien annosten yhteydessä pienempi.

Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista, ja yksilöiden välinen vaihtelu (variaatiokerroin) on 30–40 %.

Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta maha-suolikanavassa.

Rivaroksabaanirakeiden vapautuessa ohutsuolen proksimaalisessa osassa raportoitiin 29 %:n lasku AUC-arvossa ja 56 %:n lasku  $C_{max}$ -arvossa verrattuna tablettien käyttöön. Altistus vähenee vielä enemmän rivaroksabaanin vapautuessa ohutsuolen distaaliosassa tai nousevassa paksusuoleessa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti, koska se voi vähentää imeytymistä ja siihen liittyvää rivaroksabaanialtistusta.

Biologinen hyötyosuus (AUC ja  $C_{max}$ ) oli verrannollinen kokonaiseen tablettiin nähden, kun annettiin 20 mg rivaroksabaania suun kautta joko murskaamalla tabletti ja sekoittamalla se omenasoseeseen tai antamalla veteen sekoitettuna suspensiona mahaletkun kautta ja antamalla sen jälkeen nestemäinen ateria. Koska rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili on ennustettavissa ja suhteessa annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötyosuutta koskevat tulokset ovat oletettavasti sovellettavissa pienempiin rivaroksabaaniannoksiin.

### *Pediatriset potilaat*

Lapset saivat rivaroksabaanitabletin tai -oraalisuspensiota syöttämisen tai ruokailun aikana tai pian sen jälkeen. Annostuksen luotettavuuden varmistamiseksi lapset saivat myös tyypillisen annoksen nestettä. Kuten aikuisilla, rivaroksabaani imeytyy nopeasti, kun sitä annetaan lapsille suun kautta (tabletti tai rakeet oraaliosuspensiota varten). Imeytymisnopeudessa tai imeytymisen laajuudessa ei todettu eroja tablettien ja rakeiden oraaliosuspensiota varten välillä. Rivaroksabaanin laskimoon antamisen jälkeisiä farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista, joten rivaroksabaanin absoluuttista biologista hyötyosuutta lapsilla ei tunneta. Suhteellisen biologisen hyötyosuuden havaittiin pienentyvän annoksen suurentuessa (mg/kg), mikä viittaa siihen, että suurempien annosten imeytyminen on rajallista silloinkin, kun lääke otetaan ruoan kanssa. 20 mg:n rivaroksabaanitabletit tulee ottaa syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Aikuisilla 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.

### *Pediatriset potilaat*

Spesifisesti lapsia koskevia tietoja rivaroksabaanin sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole saatavilla. Rivaroksabaanin laskimoon antamisen jälkeisiä farmakokineettisiä tietoja ei ole lapsista saatavilla. Lapsilla (ikä 0 – < 18 vuotta) populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen avulla arvioitu  $V_{ss}$  rivaroksabaanin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen riippuu painosta, on kuvattavissa allometrisellä funktiolla ja on 82,8 kg painavalla henkilöllä keskimäärin 113 l.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Aikuisille 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 metabolitteja 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.

### *Pediatriset potilaat*

Spesifisesti lapsia koskevia tietoja metaboliasta ei ole saatavilla. Rivaroksabaanin laskimoon antamisen jälkeisiä farmakokineettisiä tietoja ei ole lapsista saatavilla. Lapsilla (ikä 0 – < 18 vuotta) populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen avulla arvioitu puhdistuma rivaroksabaanin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen riippuu painosta, on kuvattavissa allometrisellä funktiolla ja on 82,8 kg painavalla henkilöllä keskimäärin 8 l/h. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen avulla arvioidut eliminaation puoliintumisaikojen ( $t_{1/2}$ ) geometriset keskiarvot ovat nuoremmilla potilailla pienemmät ja vaihtelivat 4,2 tunnista nuorilla noin 3 tuntiin 2–12-vuotiailla lapsilla, 1,9 tuntiin 0,5 – < 2-vuotiailla lapsilla ja 1,6 tuntiin alle 0,5-vuotiailla lapsilla.

### Erityisryhmät

#### *Sukupuoli*

Farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei ollut aikuisilla kliinisesti oleellisia eroja mies- ja naispotilaiden välillä. Eksploratiivinen analyysi ei paljastanut merkittäviä eroja poikien ja tyttöjen rivaroksabaanialtistuksessa.

#### *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*

Aikuisilla 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. Lapsilla rivaroksabaanin annos määräytyy painon perusteella. Eksploratiivisessa analyysissä ali- tai ylipainon ei havaittu vaikuttavan merkittävästi lasten rivaroksabaanialtistukseen.

#### *Etnisten ryhmien väliset erot*

Aikuisilla rivaroksabaanin farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei havaittu kliinisesti oleellisia etnisten ryhmien välisiä eroja valkoihoisissa, afroamerikkalaisissa, latinalaisamerikkalaisissa, japanilaisissa tai kiinalaisissa potilaissa. Eksploratiivinen analyysi ei paljastanut oleellisia etnisten ryhmien välisiä eroja japanilaisten, kiinalaisten tai muiden kuin japanilaisten tai kiinalaisten aasialaisten lasten rivaroksabaanialtistuksessa verrattuna muihin pediatriisiin potilaisiin yleensä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla 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 verrokiryhmään nähden. Keskiarvoa 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 keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n aktiivisuuden estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna; protrombiiniaika pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Keskivaikkea 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). Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi aikuisilla munuaistoiminnan heikentymisen kanssa. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), keskivaikkea (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, keskivaikkea ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n aktiivisuuden kokonaisestyminen lisääntyi vastaavasti kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Protrombiiniajan pidentyminen lisääntyi samankaltaisesti kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4. Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ei ole.

Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei oletettavasti ole dialysoitavissa.

Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min. Rivaxa-valmistetta tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Keskivaikkea tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavista vähintään 1-vuotiaista lapsista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

#### Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, jotka saavat rivaroksabaania akuutin SLT:n hoitoon annoksena 20 mg kerran päivässä, pitoisuuden geometrinen keskiarvo (90 % ennusteväli) 2–4 tuntia annon jälkeen (vastaa karkeasti annosvälin maksimi- ja minimipitoisuuksia) oli 215 (22–535) mikrog/l ja noin 24 tuntia annon jälkeen se oli 32 (6–239) mikrog/l.

Pediatristen potilaiden, joilla oli akuutti VTE ja joiden saamalla painon perusteella määrättyillä rivaroksabaaniannoksilla saavutettiin samankaltainen altistus kuin 20 mg vuorokausiannoksia kerran päivässä saaneilla aikuisilla SLT-potilailla, suurin pirtein antovälin suurimpia ja pienimpiä pitoisuuksia vastaavat näytteenottovälien geometriset keskipitoisuudet (90 %:n väli) esitetään yhteenvetona taulukossa 13.

**Taulukko 13: Tilastollinen yhteenveto (geometrinen keskiarvo [90 %:n väli]) vakaan tilan rivaroksabaanipitoisuuksista plasmassa (mikrog/l) hoito-ohje lman ja iän mukaan**

Aikavälit							
Kerran päivässä	N	12 – < 18 vuotta	N	6 – < 12 vuotta			
2,5–4 h myöhemmin	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)			
20–24 h myöhemmin	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)			
Kaksi kertaa päivässä	N	6 – < 12 vuotta	N	2 – < 6 vuotta	N	0,5 – < 2 vuotta	
2,5–4 h myöhemmin	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.	

Aikavälit								
10–16 h myöhemmin	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>Kolme kertaa päivässä</b>	<b>N</b>	<b>2 – &lt; 6 vuotta</b>	<b>N</b>	<b>Vastasyntynyt – &lt; 2 vuotta</b>	<b>N</b>	<b>0,5 – &lt; 2 vuotta</b>	<b>N</b>	<b>Vastasyntynyt – &lt; 0,5 vuotta</b>
0,5–3 h myöhemmin	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 h myöhemmin	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

n.c. = ei laskettu

Alemman määritysrajan (LLOQ) alapuolelle jäävät arvot korvattiin tilastollista laskentaa varten arvoilla 1/2 LLOQ (LLOQ = 0,5 mikrog/l).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätetapahtumien (tekijä Xa:n estyminen, protrombiiniaika [PT], aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika [aPTT], Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kaksi kertaa päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanipitoisuuden ja tekijä Xa:n aktiivisuuden välistä suhdetta kuvattiin parhaiten E<sub>max</sub>-mallilla. Protrombiiniajan osalta lineaarinen leikkauspiistemalli 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.

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä.

### **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 epämuodostumien lisääntynyttä ilmaantuvuutta sekä muutoksia istukassa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkykyisyyden heikkenemistä annoksilla, jotka olivat emoilte toksisia.

Rivaroksabaania testattiin nuorilla rotilla enintään 3 kuukauden ajan siten, että hoito aloitettiin 4. päivänä syntymän jälkeen, ja siinä todettiin peri-insulaarisen verenvuodon lisääntymistä, joka ei liittynyt annokseen. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.



## **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 10, 14, 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)**

42800

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.02.2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.03.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaxa 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 28,8 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Runda, bikonvexa, mörkröda, filmdragerade tabletter (diameter 6,5 mm), märkta med "20" på ena sidan av tablettens och släta den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Vuxna*

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

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.)

##### *Pediatrisk population*

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger mer än 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna*

Rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen.

Rivaxa är avsett för långtidsbehandling under förutsättning att nyttan av att förebygga stroke och systemisk embolism överväger risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms 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.

*Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna*

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).

	<b>Tidsperiod</b>	<b>Doseringschema</b>	<b>Total dygnsdos</b>
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.

#### *Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar*

Behandling med Rivaxa hos barn och ungdomar under 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt 50 kg eller mer: en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg: en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.

Ett barns vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls. Dosjusteringar ska endast utföras om kroppsvikten ändras.

Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader hos barn och ungdomar. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Om en dos glöms ska den glömda dosen tas så snart som möjligt efter att man blivit varse om detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Rivaxa*

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism: VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaxa påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är  $\leq 3,0$ .
- Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser hos vuxna samt behandling av VTE och förebyggande av återkommande händelser hos pediatrika patienter: VKA-behandling ska avslutas och behandling med rivaroxaban påbörjas när INR är  $\leq 2,5$ .

Då patienter byter från VKA till Rivaxa kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban 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, följd 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).

#### *Pediatrika patienter:*

Barn som byter från Rivaxa till VKA ska fortsätta med Rivaxa i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Rivaxa. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Rivaxa och VKA tills INR är  $\geq 2,0$ . När behandling med Rivaxa har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Rivaxa*

För vuxna och pediatrika 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*

Avbryt behandling med Rivaxa och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos Rivaxa skulle ha tagits.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

###### *Vuxna:*

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 patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: 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.

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population:

- Barn och ungdomar med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50–80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): ingen dosjustering är nödvändig, baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn och ungdomar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): Rivaxa rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

#### *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).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2)

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

#### *Patienter som genomgår konvertering*

Behandling med Rivaxa kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Vid transesofagal ekokardiografi-ledd (TEE) konvertering hos patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska behandling med Rivaxa initieras minst 4 timmar innan konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). För alla patienter som ska genomgå konvertering ska det bekräftas att patienten har tagit Rivaxa enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

#### *Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning*

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg Rivaxa en gång dagligen (eller 10 mg Rivaxa en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30-49 ml/min]), med tillägg av P2Y12-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Rivaxa för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt

förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

#### Administreringsätt

##### *Vuxna*

Rivaxa används för oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

##### *Krossning av tabletter*

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaxa-tabletter krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Rivaxa 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

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 spolats med vatten. Efter administrering av krossade Rivaxa 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges med enteral matning (se avsnitt 5.2).

##### *Barn och ungdomar som väger mer än 50 kg*

Rivaxa används för oralt bruk.

Patienten ska instrueras att svälja ner tablett med vätska. Den ska också tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletter ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tablett-dosen i mindre delar.

### **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). 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).

### *Pediatrik population*

Data för barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

### Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna 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).

Rivaxa bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5). Rivaxa rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

### 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. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP 3A4 som P-gp (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.

#### Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning. Data avseende effekt hos denna population är begränsade (se avsnitt 4.2 och 5.1). Data saknas för patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

#### 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. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av rivaroxaban 20 mg i dessa situationer.

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. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur.

För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2). 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.

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på rivaroxaban. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

#### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaxa 20 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**

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är inte känd. Nedanstående interaktionsdata erhållet från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatrika populationen.

#### 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 ökning av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Rivaxa rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk

behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

#### Antikoagulantia

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

#### NSAID/trombocyttaggregationshämmare

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

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

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

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

#### SSRI/SNRI

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

### Warfarin

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

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

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinerings kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{\text{trough}}$ ) 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.

### Laboratorieparametrar

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1–21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärllsjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

\* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

\*\* Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De

vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

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

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

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

\*\* I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

\*\*\* En prespecificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes

# Från VOYAGER PAD-studien

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup> , trombocytopeni			

<b>Immunsystemet</b>				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
<b>Ögon</b>				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
<b>Hjärtat</b>				
	Takykardi			
<b>Blodkärl</b>				
Hypotoni, hematom				
<b>Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum</b>				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
<b>Magtarmkanalen</b>				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet			
<b>Lever och gallvägar</b>				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
<b>Njurar och urinvägar</b>				

Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>		
<b>Undersökningar</b>				
	Förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup>			
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>		

- 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.

#### Pediatrik population



### *Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE*

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktiv kontroll fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2 %), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorrhagi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt (4,6 %) i de pediatrika kliniska studierna. Biverkningarna hos pediatrika patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet "Åtgärder vid blödning"). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. 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 hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (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 hos vuxna. Halveringstiden hos barn beräknad med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering är kortare (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk 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 vuxna och hos barn 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 vuxna som erhåller rivaroxaban. Det finns ingen erfarenhet av användning av dessa substanser hos barn 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. Hämming 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 hämming 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.

Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8–16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18–30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16–36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 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).

## Pediatrisk population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetsändelser har fastställts.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer*

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0–3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader. 34,9 % av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4 % med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71 % per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16 % per år) (riskkvot 0,79; 95 % konfidensintervall 0,66–0,96; p-värde < 0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12 % per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42 % per år) (riskkvot 0,88; 95 % konfidensintervall 0,74–1,03; p-värde < 0,001 för 'non-inferiority', p-värde = 0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4.

Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0–3,0) i genomsnitt 55 % av tiden (median 58 %, interkvartilintervall 43–71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0–3,0) uppdelade i jämnstora kvartiler (p-värde = 0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95 % konfidensintervall 0,49–1,12). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

**Tabell 4: Effekresultat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	ITT-analys av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt njurfunktion) Incidens (100 patientår)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patientår)	Riskkvot (95 % konfidensintervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117

Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464

**Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer <sup>a)</sup>		
	20 mg rivaroxaban en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patientår)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0–3,0) Incidens (100 patientår)	Risikkvot (95 % konfidensintervall) p- värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

\* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärdet för CHADS2 och HAS-BLED poäng var båda 2,0 i

XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår.

Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 162 000 patienter från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Händelsefrekvensen för ischemisk stroke var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 patientår. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31-0,59) för intrakraniell blödning, 1,04 (95 % KI 0,65-1,66) för gastrointestinal blödning, 0,41 (95 % KI 0,31-0,53) för urogenital blödning och 0,40 (95 % KI 0,25-0,65) för andra blödningar.

#### Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåttutvärdering (X-VERT) utvärderades 1 504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50; 95 % konfidensintervall 0,15–1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76; 95 % konfidensintervall 0,21–2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

#### Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinfällning

En randomiserad, öppen, -multicenterstudie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2 124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentinfällning för kranskärlssjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA-behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

Grupp 1 behandlades med rivaroxaban 15 mg en gång dagligen (10 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) plus P2Y12-hämmare. Grupp 2 behandlades med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus DAPT (dubbel trombocythämning, t.ex. klopidogrel 75 mg [eller alternativ P2Y12-hämmare] plus lågdos acetylsalicylsyra under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) en gång dagligen plus lågdos acetylsalicylsyra. Grupp 3 behandlades med dosjusterad VKA plus DAPT under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med dosjusterad VKA plus lågdos acetylsalicylsyra.

Det primära säkerhetsmåttet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) respektive 167 (24,0 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76;  $p < 0,001$ , respektive HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80;  $p < 0,001$ ). Det sekundära effektmåttet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) respektive 36 (5,2 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent.

Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

*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 6) 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 säkerhetsmättet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmättet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

**Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT**

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut DVT	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 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 7) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmättet ( $p=0,0026$  (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 säkerhetsmättet (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 säkerhetsmättet (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 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE**

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 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 8).

**Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE**

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungeemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 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 9) 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 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension**

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande VTE	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 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 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

**Tabell 10: 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 (0,0%)	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	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)			
*	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.

### Pediatrik population

#### *Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter*

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 oblidade pediatrika multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxabanexponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktivt kontrollerad, oblidad klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE.

I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen), och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venös trombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det fanns inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxaban gruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bildiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter provarens samtycke, fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultat bedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindade för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 11 och 12 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofördel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning) rapporterades hos 4 av 335 patienter rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepad bildiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

**Tabell 11: Effekresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden**

Händelse	Rivaroxaban N=335*	Jämförelsegrupp N=165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %–3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %–6,6 %)
Komposit: Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bildiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %–3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %–7,6 %)
Komposit: Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bildiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %–9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %–17,4 %)
Normalisering vid upprepad bildiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %–43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %–33,0 %)
Komposit: Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %–3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %–8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %–1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %–3,1 %)

\*FAS = fullständig analysuppsättning (full analysis set), alla barn som randomiserats

**Tabell 12: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden**

	<b>Rivaroxaban N=329*</b>	<b>Jämförelsegrupp N=162*</b>
Komposit: Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %–5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %–5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 %–1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %–4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

\* SAF = säkerhetsanalysuppsättning (safety analysis set), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet.

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sett likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

#### Patienter med trippelpositiv 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 kreatin clearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

#### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna.

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.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När Rivaxa 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39 % jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaxa 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2). Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar Rivaxa 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos.

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

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C<sub>max</sub> jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat 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<sub>max</sub>) 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.

#### *Pediatrisk population*

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat. Rivaroxaban 20 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är hög, cirka 92 % till 95 % med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V<sub>ss</sub> är cirka 50 liter.

#### *Pediatrisk population*

Inga data om rivaroxabans specifika plasmaproteinbindning hos barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V<sub>ss</sub> beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

#### Metabolism och eliminering

Hos vuxna undergår ca två tredjedelar av tillförd dos rivaroxaban metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för metabolism. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är elimineringshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas elimineringen av absorptionshastigheten. 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.

#### *Pediatrisk population*

Inga metabolismdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Eliminering beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på

8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för elimineringshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2–12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5–< 2 år och yngre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Hos vuxna finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

#### *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 njureclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Olika viktkategorier*

Hos vuxna hade extrema kroppsvikter (< 50 kg eller > 120 kg) endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig. Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

#### *Interetniska skillnader*

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

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatrika population.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska vuxna 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.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

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

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos vuxna 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 ökning 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).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick rivaroxaban 20 mg en gång dagligen för behandling av akut DVT 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) 215 (22–535) respektive 32 (6–239) mikrog/l.

För pediatrika patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärdet av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 13.

**Tabell 13: Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder**

Tidsintervall								
<b>o.d</b>	<b>N</b>	<b>12-&lt; 18 år</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 år</b>				
2,5–4 tim efter	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 tim efter	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
<b>b.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>6-&lt; 12 år</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 år</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 år</b>		
2,5–4 tim efter	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 tim efter	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<b>t.i.d.</b>	<b>N</b>	<b>2-&lt; 6 år</b>	<b>N</b>	<b>Födse l – &lt; 2 år</b>	<b>N</b>	<b>0,5-&lt; 2 år</b>	<b>N</b>	<b>Födse l – &lt; 0,5 år</b>
0,5–3 tim efter	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 tim efter	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

o.d. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat  
Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

#### 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<sub>max</sub>-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.

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer 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. blödningsskomplikationer). 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.

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnalt vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulär blödning. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

## **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 10, 14, 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**

42800

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 06.02.2024

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.03.2024