

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Avansor 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,46 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Pyöreitä, kaksoiskuperia, keltaisia kalvopäällysteisiä tabletteja (halkaisija 6 mm), joiden toisella puolella on merkintä ”2,5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn sepelvaltimotautia tai oireista ääreisvaltimotautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on suuri iskeemisen tapahtuman riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 2,5 mg kaksi kertaa päivässä.

• Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

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

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

Rivaroxaban Avansor-hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin jälkeen (mukaan lukien revaskularisaatioimenpiteet), kuitenkin aikaisintaan 24 tuntia sairaalaan tulon jälkeen hetkellä, jolloin parenteraalinen antikoagulaatiohoito tavallisesti lopetettaisiin.

- *Sepel-/ääreisvaltimotauti*

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

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

Jos potilas tarvitsee akuutin tromboottisen tapahtuman tai verisuonitoimenpiteen yhteydessä kaksinkertaista antitromboottista hoitoa, Rivaroxaban Avansor-valmisteen 2,5 mg kahdesti päivässä -hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen tromboottisen tapahtuman tai verisuonitoimenpiteen sekä antitromboottisen hoito-ohjelman mukaan. Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdessä asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin/tiklopidiinin kanssa, on tutkittu ainoastaan potilailla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus (ks. kohta 4.1). Kaksinkertaista antitromboottista hoitoa ei ole tutkittu kahdesti päivässä annettavan rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen yhteydessä potilailla, joilla on sepel-/ääreisvaltimotauti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos yksi annos jää ottamatta, potilaan tulee ottaa seuraava normaali annos normaalin aikataulun mukaan. Annosta ei tule kaksinkertaistaa ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.

Siirtyminen K-vitamiinien antagonisteista (VKA) rivaroksabaaniin

Kun potilaat siirtyvät VKA-hoidosta rivaroksabaani-hoitoon, INR-arvot (International Normalized Ratio) voivat kohota virheellisesti rivaroksabaanin ottamisen jälkeen. INR-arvoa ei tule käyttää, koska se ei ole luotettava rivaroksabaanin antikoagulaatiivisen vaikutuksen mittaamiseen (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

Jos potilas saa parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja rivaroksabaani-hoito alottaa 0-2 tuntia ennen lopetettavan parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyyliset hepariinit) seuraavaa annosteluajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) keskeyttämisaikana.

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

Parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos annetaan, kun seuraava rivaroksabaani-annos otettaisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tähän mennessä saadut kliiniset tiedot vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) sairastavista potilaista osoittavat, että plasman rivaroksabaanipitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Tämän vuoksi Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulee käyttää harkiten näillä potilailla. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Rivaroxaban Avansor on vasta-aiheinen potilailla, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski mukaan lukien Child Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

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

Paino

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Rivaroxaban Avansor-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Rivaroxaban Avansor on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaroxaban Avansor-tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta.

Murskattu Rivaroxaban Avansor-tabletti voidaan myös antaa mahaletkun kautta. Ennen Rivaroxaban Avansor-valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Murskattu tabletti tulee antaa mahaletkun kautta sekoitettuna pieneen määrään vettä, ja sen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkitsevä verenvuoto.

Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan merkittävän verenvuodon riski. Näitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio; äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus; äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat; valtimolaskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

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

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

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

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä 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

Rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa, jolloin rivaroksabaania on annettu yhdessä antitromboottisista lääkeaineista joko pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin/tiklopidiinin yhdistelmän kanssa. Samanaikaista käyttöä muiden antitromboottisten lääkeaineiden, kuten prasugreelin tai tikagrelorin, kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella.

Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on korkea iskeemisten tapahtumien riski, rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu ainoastaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seuranta.

Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, myös rivaroksabaania käytettäessä potilaita on seurattava verenvuodon mahdollisten merkkien havaitsemiseksi. Rivaroksabaania suositellaan käytettäväksi varoen tilanteissa, joissa verenvuotoriski on tavallista suurempi. Jos potilaalla ilmenee vakava verenvuoto, valmisteen käyttö tulee lopettaa (ks. kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasia havaittiin useammin yksin- tai kaksinkertaisen antitromboottisen lääkityksen lisäksi annettavan pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useissa potilaiden alaryhmissä on tavallista suurempi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Tämän vuoksi arvioitaessa rivaroksabaanin käyttöä samanaikaisesti kaksinkertaisen antitromboottisen hoidon kanssa potilaille, joilla tiedetään olevan kohonnut verenvuotoriski, on huomioitava aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy. Lisäksi näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Mikäli hemoglobiini tai verenpaine laskee tuntemattomasta syystä, mahdollinen vuoto kohta on selvitettävä.

Vaikka rivaroksabaani-hoidon yhteydessä ei tarvita rutiininomaista seuranta, rivaroksabaanipitoisuuksien mittaamisesta kalibroidulla antifaktori Xa-aktiivisuustestillä saattaa olla hyötyä erikoistilanteissa, joissa tieto rivaroksabaanin antikoagulaatiovaikutuksesta voi auttaa tekemään kliinisiä hoitopäätöksiä esimerkiksi yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa suurentua merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulee käyttää harkiten potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15-29 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulee käyttää harkiten kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) sairastavilla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) tai HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita CYP3A4- ja P-gp-estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat lisätä plasman rivaroksabaanipitoisuutta kliinisesti merkittävästi (keskimäärin 2,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa suurempaan verenvuotoriskiin (ks. kohta 4.5).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID), asetyylisalisyylihapolla tai trombosyyttiaggregaation estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeet). Potilaille, joilla on haavaisen gastrointestinaalisairauden vaara, voidaan harkita asianmukaista ennaltaehkäisevää hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Potilaiden, jotka saavat rivaroksabaania ja asetyylisalisyylihappoa tai rivaroksabaania ja asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin/tiklopidiinin yhdistelmää, tulee saada samanaikaisesti steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä vain siinä tapauksessa, että edut ovat verenvuotoriskiä suuremmat.

Muut verenvuodon riskitekijät

Muiden antitromboottisten lääkeaineiden tavoin rivaroksabaania ei suositella potilaille, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten:

- synnynnäisiä tai hankinnaisia verenvuotohäiriöitä
- vakava valtimoperäinen hypertensio, joka ei ole hoitotasapainossa
- muu ruoansulatuskanavan sairaus (ilman aktiivista haavaumaa), johon voi liittyä vuotoja (esim. tulehduksellinen suolistosairaus, esofagiitti, gastriitti ja ruokatorven refluksitauti)
- vaskulaarinen retinopatia
- keuhkoputkien laajentuma tai aiempi keuhkoverenvuoto.

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

- jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita ja saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidogreelin tai tiklopidiinin kanssa. Hoidon yksilöllinen hyöty-riskiarvio on tehtävä säännöllisin väliajoin.
- joiden paino on alhainen (< 60 kg) ja jotka saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidogreelin tai tiklopidiinin kanssa.
- Tutkimustiedot osoittavat, että sepelvaltimotautipotilaat, joilla on vaikea-asteinen, oireinen sydämen vajaatoiminta saattavat hyötyä rivaroksabaanihoidosta muita vähemmän (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Rivaroksabaania ei pidä antaa tromboosin estolääkityksenä potilaille, joille on äskettäin asennettu katetrin avulla aorttaläppäproteesi (transcatheter aortic valve implantation, TAVI). Rivaroksabaanin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa siitä, että rivaroksabaani takaisi riittävän antikoagulaation tässä potilasryhmässä. Rivaroxaban Avansor-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät rivaroksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin Kvitamiinin antagonistihoito.

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

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneet potilaat

Rivaroksabaani 2,5 mg on vasta-aiheinen akuutin sepelvaltimotaudin hoitoon potilailla, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ks. kohta 4.3). Vain harvoja akuuttia sepelvaltimotautia sairastavia potilaita, joilla on ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, on tutkittu, mutta saatavilla olevista rajallisista tehokkuustiedoista ilmenee, että nämä potilaat eivät hyödy hoidosta.

Potilaat, joilla on sepel-/ääreisvaltimotauti

Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavia potilaita, joilla oli ollut verenvuodosta aiheutuva tai lakunaarinen aivohalvaus tai joilla oli ollut iskeeminen tai ei-lakunaarinen aivohalvaus viimeisen kuukauden aikana, ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3).

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punctio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski käytettäessä spinaali-/epiduraalipuudutusta tai -punctiota. Näiden tapahtumien riskiä saattaa lisätä postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrien käyttö tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. Riskiä voi myös lisätä traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunctio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen selkäydinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa rivaroksabaani 2,5 mg -tablettien käytöstä pelkän asetyylisalisyylihapon tai asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa ei ole kliinisiä kokemuksia.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punctin ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunctio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.2). Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa. Trombosyyttiaggregaation estäjien käyttö on lopetettava valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Annoosuositukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

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

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

Rivaroxaban Avansor-hoito tulee aloittaa uudelleen mahdollisimman pian invasiivisen tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen edellyttäen, että kliininen tilanne sallii sen ja riittävä hemostaasi on saavutettu hoitavan lääkärin arvion mukaan (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Korkea ikä voi suurentaa verenvuotovaaraa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Dermatologiset reaktiot

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen rivaroksabaanin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rivaroksabaanin käyttö tulisi

lopettaa heti, jos havaitaan vakavaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

Rivaroxaban Avansor sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg kerran päivässä) tai ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo nousi 2,6-/ 2,5-kertaiseksi ja rivaroksabaanin keskimääräinen C_{max} nousi 1,7-/ 1,6-kertaiseksi tehostaen merkittävästi farmakodynaamisia vaikutuksia, mikä saattaa johtaa suurempaan verenvuotoriskiin. Tämän vuoksi Rivaroxaban Avansor-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli, tai HIV-proteasiin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Voimakkaasti vain toista rivaroksabaanin eliminaatioreiteistä, joko CYP3A4:ää tai P-gp:tä, estävien vaikuttavien aineiden odotetaan lisäävän rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisesti. Esimerkiksi klaritromysiini (500 mg kahdesti päivässä), jota pidetään voimakkaana CYP3A4:n estäjänä ja kohtalaisena P-gp:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi. Yhteisvaikutus klaritromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkittävä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

CYP3A4:ää ja P-gp:tä kohtalaisesti estävä erytromysiini (500 mg kolmesti päivässä) nosti rivaroksabaanin keskimääräiset AUC- ja C_{max} -arvot 1,3-kertaisiksi. Yhteisvaikutus erytromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkittävä suuren riskin potilaille. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla erytromysiini (500 mg kolmesti päivässä) nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,8-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla erytromysiini nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 2,0-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Erytromysiini suurentaa munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisen voimakkaana CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa 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 rajoitetusti.

Hyytymisenestolääkkeet

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 verenhyytymistutkimuksiin (PT, aPTT). Enoksapariini ei vaikuttanut rivaroksabaanin farmakokinetiikkaan. Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyytymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

Kun rivaroksabaania (15 mg) ja 500 mg naprokseenia annettiin samanaikaisesti, verenvuodon keston ei havaittu pidentyneen kliinisesti merkittävällä tavalla. Joillakin yksilöillä farmakodynaaminen vaste saattaa kuitenkin tehostua.

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

Klopidogreelin (300 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 75 mg:n ylläpitoannos) ei todettu aiheuttavan farmakokineettistä yhteisvaikutusta rivaroksabaanin (15 mg) kanssa, mutta verenvuodon kestossa todettiin eräessä potilasalaryhmässä relevantti pidentyminen, joka ei korreloinut verihiutaleiden aggregaatioon eikä P-selektiinin tai GPIIb/IIIa-reseptorin tasoihin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien asetyyilisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet 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, johtuen kyseisten lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-vitamiinin antagonistista varfariinista (INR 2,0 - 3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0 - 3,0) johti protrombiiniajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (yksilöllinen INR-arvo voi nousta jopa arvoon 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

Jos rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten testaaminen on tarpeen siirtymäjaksos 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, antifaktori Xa -aktiivisuuden estäminen ja ETP) heijastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta. Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjaksos aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin Ctrough-vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaaniannoksesta), sillä tässä vaiheessa rivaroksabaani vaikuttaa vain minimaalisesti INR-testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa ei todettu (ks. kohta 4.2).

Laboratorioparametrit

Vaikutus hyytymisparametreihin (esim. PT, aPTT, Heptest) on odotetusti rivaroksabaanin vaikutusmekanismin mukainen (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rivaroksabaani on vasta-aiheinen raskauden aikana mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska rivaroksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemista rivaroksabaanin hoidon aikana.

Imetys

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi rivaroksabaani on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). On päätettävä joko imettämisen lopettamisesta tai hoidon keskeyttämisestä/hoidosta luopumisesta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rivaroksabaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtyilyn (melko harvinainen) ja huimauksen (yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla esiintyy näitä haittavaikutuksia, ei tule ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Rivaroksabaanin turvallisuutta on arvioitu 13:ssa vaiheen III tutkimuksessa, joihin osallistui 53 103 rivaroksabaanille altistunutta potilasta (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja suurin hoidon kesto vaiheen III tutkimuksissa

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1 - 21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta

Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg 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

* Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset rivaroksabaania saavilla potilailla olivat verenvuodot (taulukko 2) (ks. kohta 4.4 ja ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”). Yleisimmin raportoituja verenvuotoja olivat nenäverenvuoto (4,5 %) ja ruoansulatuskanavan verenvuoto (3,8 %).

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	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	6,7 / 100 potilasvuotta	0,15 / 100 potilasvuotta* *

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

** COMPASS-tutkimuksessa anemian esiintyvyys oli alhaista kun käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

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 arviointiin)

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu potilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen*

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
Veri ja imukudos				
Anemia (ml. vastaavat laboratorioparametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtäminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä				
Ruoansulatuselimistö				
Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
Maksa ja sappi				
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisen fosfataasinA, GGT:nA pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
Iho ja ihonalainen kudos				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		StevensJohnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Raajakipu ^A	Hemartroosi	Lihaverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihasaitioireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiinipitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema ^A		

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset				
	LDH:n ^A , lipaasin ^A , amylaasin ^A pitoisuuden suureneminen			
Vammat ja myrkytykset				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontuusio, haavaerite ^A		Vaskulaarinen pseudoaneurysma ^C		

- A: Havaittu VTE:n ehkäisyhoidossa aikuisilla, joille oli tehty elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus
- B: havaittu hyvin yleisenä SLT:n ja KE:n hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä < 55-vuotiailla naisilla
- C: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien preventiossa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)
- * Käytössä oli ennalta asetettu valikoiva haittatapahtumien keräystapa. Koska haittavaikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia haittavaikutuksia havaittu, COMPASS-tutkimustietoja ei otettu mukaan tämän taulukon esiintyvyytlaskelmiin.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen rivaroksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Merkit, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava, urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli em. määrittämiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti 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 sydänlihaskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista.

Tunnettuja vakavan verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä, on raportoitu rivaroksabaanin yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www.-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 600 mg:aan saakka on raportoitu ilman verenvuotokomplikaatioita tai muita haittavaikutuksia. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5-13 tuntia (ks. kohta 5.2). Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki, sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma, riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, käytetään tarpeen mukaan.

Jos verenvuotoa ei saada tyrehtymään edellä mainituin toimenpitein, voidaan harkita joko spesifisen hyytymistekijä Xa:n estäjän vastalääkkeen (andeksaneetti alfa) antamista kumoamaan rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen, tai tiettyjen hyytymistekijävalmisteiden, kuten protrombiinikompleksikonentraatin (PCC), aktivoitun protrombiinikompleksikonentraatin (APCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n (r-FVIIa) antamista. Tällä hetkellä on kuitenkin hyvin vähän kokemusta näiden lääkevalmisteiden käytöstä rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Suositus perustuu myös rajalliseen ei-kliiniseen aineistoon. Riippuen verenvuodon korjaantumisesta voidaan harkita rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleen antamista ja annoksen säätämistä. Merkittävien verenvuotojen yhteydessä tulee harkita veren hyytymiseen erikoistuneen lääkärin konsultointia mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 5.1).

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan rivaroksabaanin verenhyytymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Systeemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllä ei ole tieteellisiä todisteita eikä käytöstä ole kokemuksia rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Rivaroksabaani on suun kautta annosteltava hyvin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä.

Hyytymistekijä Xa:n estäminen keskeyttää veren hyytymisjärjestelmän ulkoisen ja sisäisen aktivaatioreitin estäen sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Rivaroksabaani ei estä trombiinia (aktivoitu hyytymistekijä II) eikä vaikutuksia verihiiutaleisiin ole osoitettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden läheisesti plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrityksessä 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 muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9). Myös aktivoitu partiaalin trombotoplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen määritykseen. Rutiininomainen koagulaatioparametrien tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanin hoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

Rivaroksabaanin kliininen tutkimusohjelma tässä käyttöaiheessa suunniteltiin osoittamaan rivaroksabaanin teho kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen ehkäisyssä potilailla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus (ST-nousuinfarkti [STEMI], sydäninfarkti ilman ST-nousua [NSTEMI] tai epästabili angina [UA]). Keskeisessä kaksoissokkoutetussa ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksessa 15 526 potilasta jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1:1 kolmeen eri hoitoryhmään: Rivaroksabaani 2,5 mg suun kautta kahdesti päivässä, 5 mg suun kautta kahdesti päivässä tai lumelääke kahdesti päivässä samanaikaisesti pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin (klopidogreelin tai tiklopidiinin) yhdistelmän kanssa. Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla alle 55-vuotiailla potilailla tuli olla joko diabetes mellitus tai aiemmin sairastettu sydäninfarkti. Keskimääräinen hoitoaika oli 13 kuukautta ja hoidon kesto oli yhteensä lähes 3 vuotta. Potilaista 93,2 % sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin yhdistelmää ja 6,8 % vain asetyylisalisyylihappoa. Kaksinkertaista antitromboottista lääkitystä saavista potilaista 98,8 % sai klopidogreelia, 0,9 % sai tiklopidiinia ja 0,3 % sai prasugreeliä. Potilaat saivat ensimmäisen rivaroksabaani-annoksen vähintään 24 tunnin ja enintään 7 päivän (keskiarvo 4,7 päivää) kuluttua sairaalaan tulosta, kuitenkin mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin (mukaan lukien revaskularisaatiotoimenpiteet) jälkeen hetkellä, jolloin parenteraalinen antikoagulaatiohoito tavallisesti lopetettaisiin. Sekä annoksella 2,5 mg kahdesti päivässä että annoksella 5 mg kahdesti päivässä rivaroksabaani vähensi entisestään kardiovaskulaaristen tapahtumien määrää, kun taustalla oli normaali antitromboottinen lääkitys. Annos 2,5 mg kahdesti päivässä vähensi kuolleisuutta, ja on todisteita siitä, että pienempi annos aiheutti pienemmän verenvuotoriskin. Tämän vuoksi suositellaan annettavan 2,5 mg rivaroksabaania kahdesti päivässä samanaikaisesti vain asetyylisalisyylihapon tai asetyylisalisyylihapon ja joko klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisemiseksi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen aikuisille potilaille, joiden sydämen biomarkerit ovat koholla. Lumelääkkeeseen verrattuna rivaroksabaani vähensi merkitsevästi tehokkuuden ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman eli kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen esiintyvyyttä. Tulokseen vaikutti erityisesti kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin väheneminen. Vaikutus todettiin varhaisessa vaiheessa ja se säilyi vakaana koko hoitajakson ajan (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Myös tärkeimmän toissijaisen päätätapahtuman (kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) esiintyvyys väheni merkitsevästi. Retrospektiivinen lisäanalyysi osoitti nimellisesti merkitsevän

laskun stenttitromboosin esiintyvyyssuhteissa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4). Turvallisuuteen liittyvän tärkeimmän päätapahtuman (ei ohitusleikkaukseen liittyvä, TIMI:n mukaan suuri verenvuoto) esiintyvyys oli rivaroksabaani-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla (ks. taulukko 6). Esiintyvyyssuhteet jakautuivat kuitenkin tasaisesti rivaroksabaani-valmisteen ja lumelääkkeen välillä koskien kuolemaan johtaneiden verenvuotojen komponentteja, laskimonsisäistä inotropista lääkehoitoa vaativaa hypotensiota ja verenvuodon vaatimia kirurgisia toimenpiteitä.

Taulukossa 5 on esitetty tehoa koskevat tulokset potilailla, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Turvallisuustulokset olivat tässä alaryhmässä verrattavissa turvallisuutta koskeviin kokonaistuloksiin.

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

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

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

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

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

* tilastollisesti parempi

** nimellisesti merkitsevä

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

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kahdesti päivässä, N=3114 n (%) Riskisuhte (95 % CI) p-arvo b)	Lumelääke N=3096 n (%)
Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Kaikki kuolemansyyt	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Sydäninfarkti	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Aivohalvaus	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)

	1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	
Stenttitromboosi	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

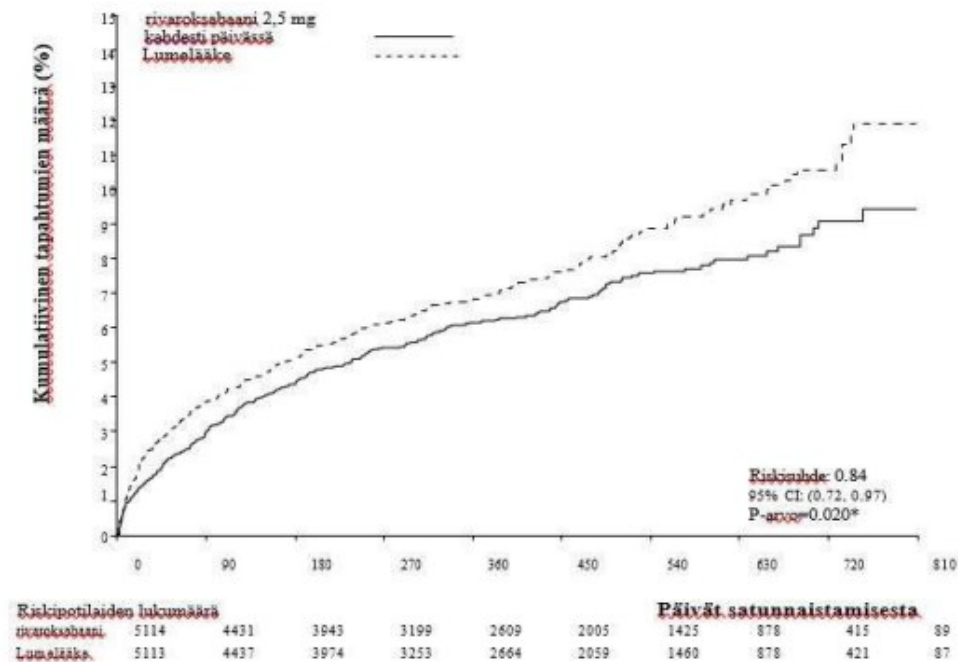
- a) modifoidun hoitoaikeen mukainen analyysijoukko (stenttitromboosia koskeva hoitoaikeen mukainen kokonaisanalyysijoukko)
- b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo
- ** nimellisesti merkitsevä

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

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

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

Kuva 1: Aika tehon ensisijaisen pääte tapahtuman (kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ensimmäiseen tapahtumaan



Sepel-/ääreisvaltimotauti

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

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

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

Ääreisvaltimotautipotilaille oli tehty aiempia toimenpiteitä, kuten ohitusleikkaus, perkutaaninen transluminaalinen angioplastia tai raajan tai jalkaterän amputaatio, kun syynä oli valtimosairaus tai katkokävely, jossa nilkan ja käsivarren verenpainesuhde oli $< 0,90$ ja/tai merkittävä ääreisvaltimon ahtauma, aiempi kaulavaltimon revaskularisaatio tai oireeton kaulavaltimon ahtauma ≥ 50 %.

Poissulkuperusteisiin kuuluivat tarve kaksinkertaiseen antitromboottiseen hoitoon, muuhun antitromboottiseen hoitoon asetyylisalisyylihappoa lukuun ottamatta tai suun kautta otettavaan antikoagulanttihoitoon. Pois suljettiin myös potilaat, joilla oli korkea verenvuotoriski, joilla oli sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio oli < 30 % tai New York Heart Association -järjestön mukaan luokitus III–IV, tai joilla oli ollut iskeeminen, ei-lakunaarinen aivohalvaus 1 kuukauden sisällä tai verenvuodosta aiheutuva tai lakunaarinen aivohalvaus milloin tahansa menneisyydessä.

Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdessä 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä annettuna osoittautui pelkkää 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä -annostusta paremmaksi ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman; kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin sekä aivohalvauksen ehkäisemisessä. (ks. taulukko 7 ja kuva 2).

Turvallisuuden ensisijaisessa päätetapahtumassa (modifioidut ISTH:n merkittävät verenvuototapahtumat) havaittiin merkittävää kasvua potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdessä 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain 100 mg asetyylisalisyylihappoa (ks. taulukko 8).

Tehon ensisijaisessa päätetapahtumassa rivaroksabaanin 2,5 mg kahdesti päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä -hoito-ohjelman havaittu hyöty pelkän asetyylisalisyylihapon 100 mg:n päivittäisannoksen antamiseen verrattuna oli riskisuhteena ilmaistuna 0,89 (95 % CI 0,7–1,1) ≥ 75 -vuotiailla potilailla (esiintyvyys: 6,3 % vs. 7,0 %) ja 0,70 (95 % CI 0,6–0,8) < 75 -vuotiailla potilailla (3,6 % vs. 5,0 %). Modifioidun ISTH:n merkittävän verenvuodon kohdalla havaittu riskin kasvu oli riskisuhteena ilmaistuna 2,12 (95 % CI 1,5–3,0) ≥ 75 -vuotiailla potilailla (5,2 % vs. 2,5 %) ja 1,53 (95 % CI 1,2–1,9) < 75 -vuotiailla potilailla (2,6 % vs. 1,7 %).

Kerran päivässä otetusta 40 mg:n pantopratsoliannoksesta antitromboottiseen tutkimuslääkkeeseen yhdistettynä ei ollut hyötyä, kun tarkasteltiin ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumia (yhdistetty päätetapahtuma, johon sisältyi verenvuoto, haavauma, tukos tai perforaatio ruoansulatuskanavan yläosassa) ja niiden ehkäisyä potilailla, joilla ei ollut kliinistä tarvetta käyttää protonipumpun estäjää. Ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien esiintyvyys oli 0,39 sataa potilasvuotta kohti 40 mg pantopratsolia kerran päivässä käyttäneiden ryhmässä ja 0,44 sataa potilasvuotta kohti lumelääkettä kerran päivässä käyttäneiden ryhmässä.

Taulukko 7: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Sevel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}					
Hoitoannos	Rivaroksaabaani 2,5 mg kahdesti päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappo a kerran päivässä N=9 152		100 mg asetyylisalisyylihappo a kerran päivässä N=9 126			
	Potilaat, joilla tapahtumia	KM-%	Potilaat, joilla tapahtumia	KM-%	Riskisuhde (95 % CI)	p-arvo ^{b)}
Aivohalvaus, sydäninfarkti tai kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- aivohalvaus	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- sydäninfarkti	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- kardiovasku- laarisista syistä johtuva kuolema	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Kaikki kuolemansyyt	313 (3,4%)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Akuutti raajan iskemia	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) hoitoaikkeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

b) verrattuna asetyyliisalisyylihappo 100 mg -annostukseen; Log-Rank-testin p-arvo

* Ensisijaisen tehon päätetapahtuman alenema oli tilastollisesti korkeampi.

CI: luottamusväli; KM-%: kumulatiivisen esiintyvyyseriskin 900 päivän kohdalla lasketut Kaplan-Meierestimaatit

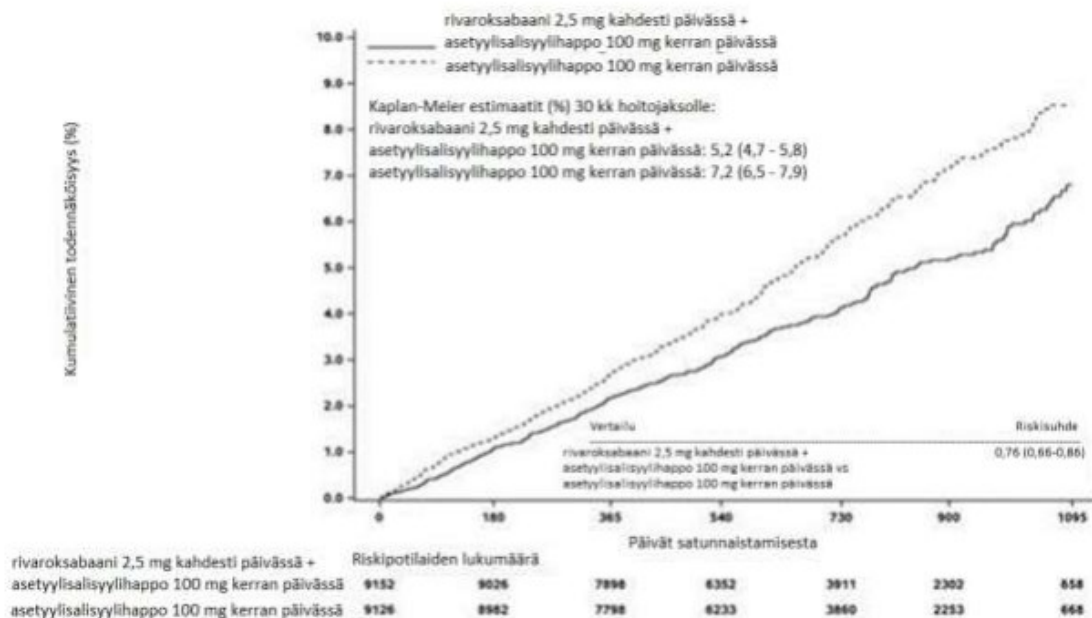
Taulukko 8: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Sevel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}		
Hoitoannos	rivaroksaabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappo a kerran päivässä, N=9 152 n (kum. riski-%)	100 mg asetyylisalisyylihappo a kerran päivässä N=9 126 n (kum. riski- %)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo ^{b)}
Modifioitu ISTH:n merkittävä verenvuoto	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- kuolemaan johtanut verenvuoto	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- symptomaattinen verenvuoto kriittisessä elimessä (ei kuolemaan johtanut)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- uusintaleikkausta vaatinut verenvuoto	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119

leikkausalueella (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä)			
- sairaalahoitoa vaatinut verenvuoto (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä, ei uusintaleikkausta vaatinut)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- vähintään yksi yö sairaalassa	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- ei öitä sairaalassa	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Merkittävä kallonsisäinen verenvuoto	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

- a) hoitoaikeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit
b) verrattuna asetyyilisalisyylihapo 100 mg:aan; Log-Rank-testin p-arvo
CI: luottamusväli; kum. riski: kumulatiivinen esiintyvyyseriski 30 kuukauden kohdalla (KaplanMeier-estimaatit);
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (kansainvälinen tromboosi- ja hemostaasiseura)

Kuva 2: Aika tehon ensisijaisen pääte tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti tai kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema) ensimmäiseen tapahtumaan COMPASStutkimuksessa



CI: luottamusväli

Sepelvaltimotauti, johon liittyy sydämen vajaatoiminta

COMMANDER HF -tutkimuksessa oli mukana 5 022 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta ja merkittävä sepelvaltimotauti, ja jotka olivat olleet sairaalahoitossa pahentuneen sydämen vajaatoiminnan

vuoksi. Potilaat satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään: rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä (N = 2 507) tai kaltaistettu lumelääke (N = 2 515). Tutkimushoidon kokonaiskeston mediaani oli 504 päivää. Potilailla edellytettiin olleen oireinen sydämen vajaatoiminta vähintään 3 kuukauden ajan ja vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) \leq 40 % tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän vuoden aikana.

Lähtötilanteessa ejektiofraktion mediaani oli 34 % (kvartiilivälin pituus: 28–38 %), ja 53 %:lla tutkittavista NYHA-luokka oli III tai IV.

Tehon ensisijainen analyysi (yhdistetty päätetapahtuma, johon sisältyi kokonaiskuolleisuus, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneen ryhmän ja lumelääkettä saaneen ryhmän välillä (HR 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05; p = 0,270). Kokonaiskuolleisuuden osalta rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroa tapahtumien lukumäärässä (tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohden 11,41 vs. 11,63; HR 0,98; 95 %:n luottamusväli: 0,87–1,10; p = 0,743). Sydäninfarktтын osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden (rivaroksabaani vs. lumelääke) oli 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,63–1,08; p = 0,165), ja aivohalvauksen osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden oli 1,08 vs. 1,62 (HR 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,47–0,95; p = 0,023). Turvallisuutta koskeva ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (eli kuolemaan johtaneet verenvuodot tai verenvuodot kriittiseen tilaan, joihin liittyi pysyvän vammautumisen mahdollisuus) todettiin 18 (0,7 %) potilaalla 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneessa ryhmässä ja 23 (0,9 %) potilaalla lumelääkettä saaneessa ryhmässä (HR 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,43–1,49; p = 0,484). ISTH:n merkittävät verenvuototapahtumat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi rivaroksabaaniryhmässä verrattuna lumeryhmään (tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden: 2,04 vs. 1,21, HR 1,68; 95 %:n luottamusväli: 1,18–2,39; p = 0,003).

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

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

Tutkijalähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli korkea tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiinipuhdistuma oli $<$ 50 ml/min), ja 61 potilaalle annettiin varfariinia (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaaniryhmään satunnaistetuista potilaista 12 %:lle ilmeni tromboembolinen tapahtuma (4 iskeemistä aivohalvausta ja 3 sepelvaltimotukosta). Varfariiniryhmään satunnaistetuilla potilailla ei todettu päätetapahtumia. Merkittävää verenvuotoa esiintyi neljällä (7 %:lla) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (%) varfariiniryhmän potilaalla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaanin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän laskimotukoksen hoidossa. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaanin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa laskimotukoksen ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (80-100 %) tablettiannoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg riippumatta siitä, onko ihminen paastonnut tai ruokaillut. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka. Suurempana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30-40 %.

Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta ruoansulatuskanavassa. Annettaessa rivaroksabaanirakeita pohjukaisuoleen raportoitiin 29 %:n lasku AUC-arvossa ja 56 %:n lasku C_{max} -arvossa verrattuna tablettien käyttöön. Altistus laskee vielä enemmän rivaroksabaanin vapautuessa ileumissa tai nousevassa paksusuoleessa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distalisesti, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten rivaroksabaanialtistusta.

Kokonaiseen tablettiin verrattava biologinen hyötyosuus (AUC ja C_{max}) saavutettiin antamalla 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 se on suhteessa annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötyosuutta koskevat tulokset ovat oletettavasti sovellettavissa alhaisempiin rivaroksabaaniannoksiin.

Jakautuminen

Ihmisellä sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta, noin 92-95 %, seerumin albumiinin ollessa tärkein sitova komponentti. Jakautumistilavuus on kohtalainen V_{ss} -arvon ollessa noin 50 litraa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 eliminoituu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. 1/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena suoraan virtsaan pääasiassa aktiivisen munuaiserytyksen kautta. Rivaroksabaani metaboloituu CYP3A4:n, CYP2J2:n ja CYP-entsyymeistä riippumattomien mekanismien kautta. Morfolinonirakenteen oksidatiivinen degradaatio ja aminosidosten hydrolyysi ovat keskeiset biotransformaation kohteet. In vitro -tutkimuksiin perustuen rivaroksabaani on kuljettajaproteiinien P-gp (P-glykoproteiini) ja Bcrp (breast cancer resistance protein) substraatti. Rivaroksabaani esiintyy ihmisen plasmassa pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä ilman merkittäviä tai aktiivisia metaboliitteja. Rivaroksabaanin systeeminen puhdistuma on noin 10 l/h, minkä vuoksi se voidaan luokitella aineeksi, jolla on vähäinen puhdistuma. Laskimonsisäisesti annetun 1 mg:n annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on noin 4,5 tuntia. Suun kautta annon jälkeen eliminaatio muuttuu imeytymisrajoitetuksi. Rivaroksabaanin eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on 5-9 tuntia nuorilla henkilöillä ja 11 - 13 tuntia vanhemmilla henkilöillä.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Mies- ja naispotilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa.

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

Rivaroksabaanin farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä etnisten ryhmien välisiä eroja kaukaasialaisissa, afroamerikkalaisissa, latalaisamerikkalaisissa, japanilaisissa tai kiinalaisissa potilaissa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä rivaroksabaanin farmakokineetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna; PT pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään PK/PD-suhteeseen pitoisuuden ja PT:n välillä.

Rivaroksabaani on vasta-aiheinen potilailla, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski mukaan lukien Child Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50 - 80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30 - 49 ml/min) ja vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15 - 29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. PT:n pidentyminen lisääntyi samoin kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4. Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ei ole. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min. Rivaroksabaania tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, joilla on sepelvaltimotauti ja jotka ovat saaneet rivaroksabaania aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn annoksella 2,5 mg kahdesti päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2 - 4 tuntia ja noin 12 tuntia annostelun jälkeen (vastaten karkeasti annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 47 (13 - 123) ja 9,2 (4,4 - 18) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineetiikan/farmakodynaamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5 - 30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten E_{max}-mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspiistemalli yleensä kuvasi tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin

PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3–4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-analyysien tulokset vaiheessa II ja III olivat yhdenmukaiset terveiltä henkilöiltä saatujen tietojen kanssa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaitut vaikutukset johtuivat pääasiassa rivaroksabaanin liiallisesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Rotilla todettiin kohonneita IgG- ja IgA-plasmatasoja kliinisesti merkittävällä altistumistasolla.

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiiliteettiin uros- tai naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutumisen, multipelit vaaleanväriset läikät maksassa) ja yleisten epämuodostuminen lisääntynyttä esiintymistä sekä istukan muutoksia havaittiin kliinisesti merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoilte.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi 2910
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpinäkyvät PVC/PVDC alumiini läpipainopakkaukset kartonkipakkauksessa.

Pakkauskoot: 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 90, 98, tai 100 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

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37210

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Avansor 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 26,46 mg laktos (som monohydrat) se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Runda, bikonvexa, gula, filmdragerade tabletter (6 mm diameter) märkta med ”2,5” på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

• AKS

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

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

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

- Kranskärslssjukdom/ perifer kärlsjukdom

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

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

Hos patienter med en akut trombotisk händelse eller genomgången kärllprocedur och behov av dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling, ska fortsatt behandling med Rivaroxaban Avansor 2,5 mg två gånger dagligen utvärderas beroende på typen av händelse eller procedur och trombocyttaggregationshämmande behandling. Säkerhet och effekt för rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra plus klopidogrel/tiklopidin har endast studerats hos patienter med nyligen genomgången AKS (se avsnitt 4.1). Dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling har inte studerats i kombination med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen hos patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

Då patienter byter från VKA till rivaroxaban kan INR-värdet (internationellt normaliserat ratio) 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 rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter som byter från rivaroxaban 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 rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av rivaroxaban, men före nästa dos. När behandling med rivaroxaban har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 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 rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. rivaroxaban ska således användas

med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Risken för blödning ökar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Rivaroxaban Avansor används för oralt bruk.

Tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 4.5 och 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Avansor-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade Rivaroxaban Avansor-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolas med vatten (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada 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 aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

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

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med AKS har effekt och säkerhet för rivaroxaban 2,5 mg undersökts i kombination med de trombocytagerationshämmande substanserna acetylsalicylsyra enbart eller acetylsalicylsyra plus klopido-rel/tiklopidin. Behandling i kombination med andra trombocytagerationshämmande substanser, t.ex. prasugrel eller tikagrelor har inte undersökts och rekommenderas ej.

Hos patienter med kranskärslsjukdom/ perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser har effekt och säkerhet för rivaroxaban 2,5 mg endast undersökts i kombination med acetylsalicylsyra.

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

Blödningsrisk

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

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban i kombination med enkel eller dubbel trombocytagerationshämmande behandling. Som 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, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Således ska användning av rivaroxaban i kombination med dubbel trombocytagerationshämmande behandling hos patienter med känd ökad risk för blödning vägas mot nyttan av att förebygga aterotrombotiska händelser. Dessutom ska dessa patienter övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Rivaroxaban Avansor ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Avansor hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationerna av rivaroxaban ska Rivaroxaban Avansor användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

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

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

Patienter som får behandling med rivaroxaban och acetylsalicylsyra eller med rivaroxaban och acetylsalicylsyra plus klopido­grel/tiklopidin bör endast få samtidig behandling med NSAID om nyttan överväger blödningsrisken.

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Rivaroxaban Avansor bör användas med försiktighet hos patienter med AKS och patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom:

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

Patienter med hjärtklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stödjer att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Avansor rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Patienter med stroke och/eller TIA

Patienter med AKS

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

Patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom

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

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 2,5 mg i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin 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 (se avsnitt 5.2). Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

Trombocytaggregationshämmare ska sättas ut i enlighet med tillverkarens forskrivningsinformation.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

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

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

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

Äldre

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

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Avansor 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, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Rivaroxaban Avansor 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 tilläggseffekt 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 iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på 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 medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iakttogs (se avsnitt 4.2).

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Rivaroxaban är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/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 råtta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban 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 med 53 103 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i 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
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 AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

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 fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE 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
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 AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **

* Alla blödningshändelsersamlas 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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban 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 i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning*

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laborieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkärl				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys				
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

* En prespecifierad selektiv metod att samla in biverkningar användes. Eftersom incidensen av biverkningar inte ökade och inga nya biverkningar identifierades, inkluderades inte data från COMPASS-studien i frekvensberäkningen i denna tabell.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningsskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa).

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

Åtgärder vid blödning

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

AKS

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

I förhållande till placebo minskar rivaroxaban signifikant det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär döds, hjärtinfarkt eller stroke. Effekten drevs av en minskning av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, och observerades tidigt med konstant behandlingseffekt över hela behandlingsperioden (se tabell 4 och figur 1). Även det första sekundära effektmåttet (alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant. En ytterligare retrospektiv analys visade en nominell signifikant minskning av incidensen för stenttrombos jämfört med placebo (se tabell 4). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med rivaroxaban än hos patienter

som fick placebo (se tabell 6). Incidensen var likvärdig mellan rivaroxaban och placebo för komponenterna blödning med dödlig utgång, hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel och kirurgisk intervention p g a pågående blödning.

Tabell 5 visar effektresultaten hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI).

Säkerhetsresultaten i denna undergrupp av patienter som genomgått PCI var jämförbara med säkerhetsresultaten i studien som helhet.

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

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

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 114 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 113 n(%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulär död	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alla dödsorsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Hjärtinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Stroke	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombos	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

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

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

* statistiskt överlägset

** nominellt signifikant

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

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom som genomgått PCI ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=3 114 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=3 096 n(%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulär död	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alla dödsorsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Hjärtinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Stroke	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombos	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

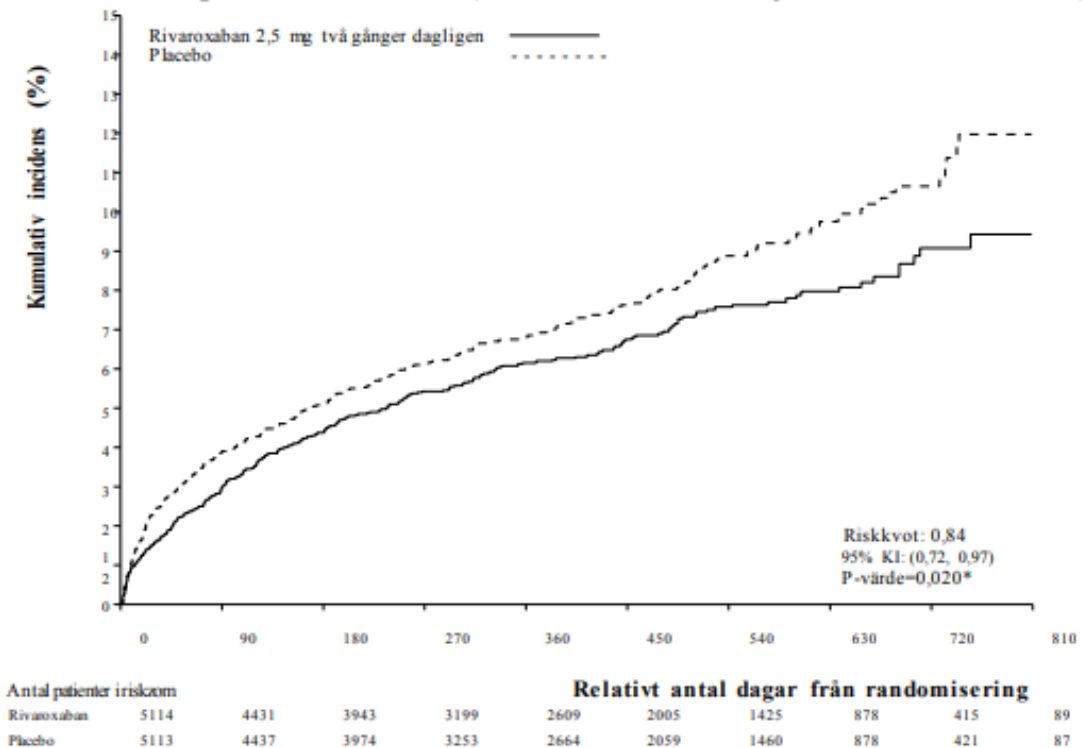
- b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde
- c) ** nominellt signifikant

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

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 115 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 125 n(%)
Icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blödning med dödlig utgång	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symtomatisk intrakraniell blödning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgiskt ingrepp p g a pågående blödning	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion av 4 eller fler enheter blod under en 48-timmarsperiod	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

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

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



Kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 7: Effekteresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslsjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}					
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9152		Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126			
	Patienter med händelser	KM %	Patienter med händelser	KM %	HR (95% KI)	p-värde ^{b)}
Stroke, hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Stroke	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Hjärtinfarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskulär död	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Alla dödsorsaker	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akut extremitetsischemi	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,35;0,92)	

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

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

* Minskningen av det primära effektmåttet var statistiskt överlägset.

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

Tabell 8: Säkerhetsresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslsjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Risikkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
Större blödning enligt modifierade ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Dödlig blödningshändelse	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symtomatisk blödning i kritiska organ (ej dödlig)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679

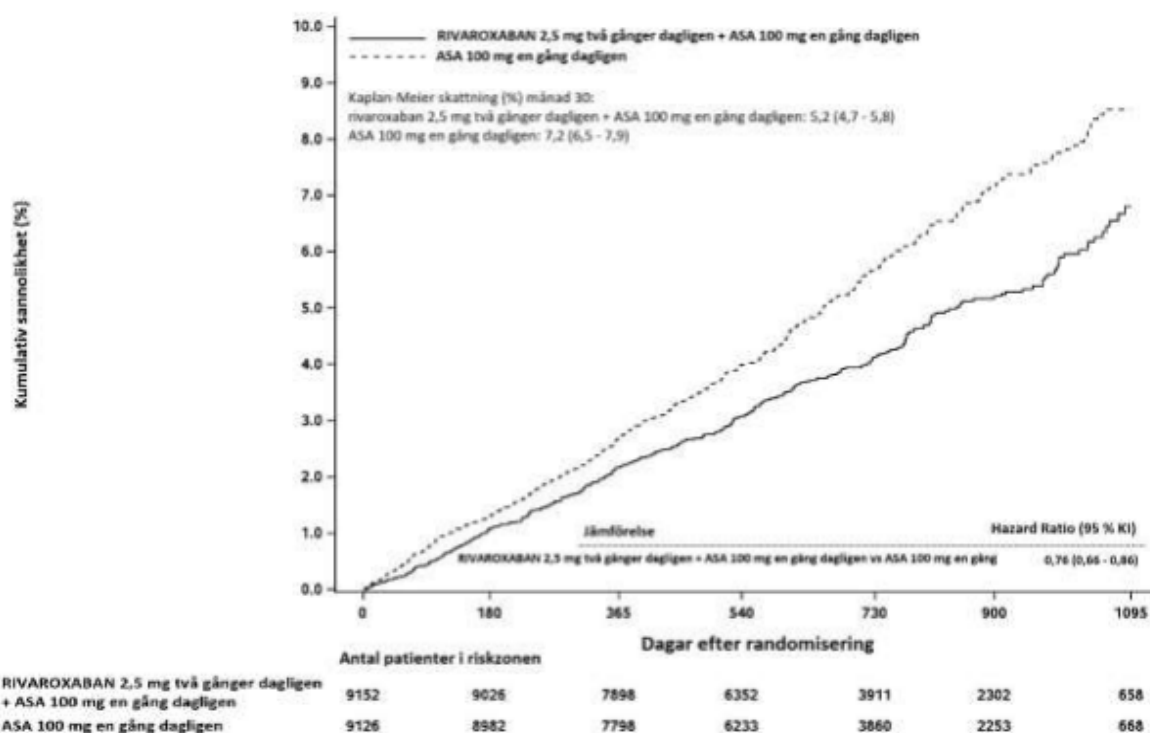
Studiepopulation		Patienter med kranskärslsjukdom / perifer kärslsjukdom ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Risikkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
- Blödning i operationsområdet som kräver reoperation (ej dödlig, ej i kritiskt organ)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Blödning som leder till sjukhusinläggning (ej dödlig, ej i kritiskt organ, utan behov av reoperation)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med inläggning över natten	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Utan inläggning över natten	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Större gastrointestinal blödning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Större intrakraniell blödning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

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

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

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



KI: konfidensintervall

Kranskärslsjukdom med hjärtsvikt

COMMANDERHF-studien inkluderade 5022 patienter med hjärtsvikt och uttalad kranskärslsjukdom efter inläggning på sjukhus för dekompenenserad hjärtsvikt. Patienterna blev slumpmässigt indelade i en av de två behandlingsgrupperna: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen (N=2507) respektive matchande placebo (N=2515). Medianen för behandlingstiden i studien var 504 dagar.

Patienterna ska ha haft symtomatisk hjärtsvikt i minst 3 månader och vänsterkammars ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ inom det första året efter inklusion i studien. Vid baslinjen var medianen för ejektionsfraktionen 34% (IQR: 28% - 38%) och 53% av patienterna var NYHA klass III eller IV. Den primära effektanalysen (d.v.s. dödsorsak oavsett orsak, hjärtinfarkt, eller stroke) visade ingen signifikant statistisk skillnad mellan gruppen som fick rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebo med riskkvot=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), $p=0.270$. För dödsorsakoavsett orsak var det ingen skillnad mellan rivaroxaban och placebo i antal händelser (frekvensen av händelser per 100 patient-år; 11,41 jämfört med 11,63, riskkvot: 0,98; 95 % KI: 0,87 till 1,10; $p=0.743$). Frekvensen av händelser av hjärtinfarkter per 100 patient-år (rivaroxaban jämfört med placebo) var 2,08 jämfört med 2,52 (riskkvot 0,83; 95 % KI: 0,63 till 1,08; $p=0.165$) och för stroke var frekvensen av händelser per 100 patient-år 1,08 jämfört med 1,62 (riskkvot: 0,66; 95 % KI: 0,47 till 0,95; $p=0,023$). Det primära säkerhetsmåttet (d.v.s. blödning med dödlig utgång eller blödning i ett kritiskt organ med risk för permanent funktionsnedsättning), inträffade hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen respektive 23 (0,9 %) av patienterna i placebogruppen (riskkvot=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; $p=0.484$). Det var en statistisk signifikant ökning av allvarliga blödningar enligt ISTH-kriterier i rivaroxabangruppen jämfört med placebo (frekvensen av händelser per 100 patient-år: 2,04 jämfört med 1,21, riskkvot 1,68; 95 % KI: 1,18 to 2,39; $p=0.003$). Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt var behandlingseffekten för denna undergrupp i COMPASS-studien jämförbar med hela studiepopulationen (see avsnitt Kranskärslsjukdom/perifer kärslsjukdom).

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). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 procent av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 iskemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 procent) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 procent) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för rivaroxaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. 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 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är tydligare på fastande mage än vid intag med föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när 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 nesatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som krossad tablett blandad med äppelmos eller upplöst i vatten, och administrering via magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. 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 eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptions hastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Särskilda populationer

Kön

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

Äldre

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

Olika viktgrupper

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

Etniska skillnader

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

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination 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).

Nedsatt njurfunktion

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

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 2,5 mg rivaroxaban två gånger dagligen för att förebygga aterotrombotiska händelser hos patienter med AKS var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4

timmar respektive ca. 12 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 47 (13–123) respektive 19,2 (4,4–18) mikrog/ml.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantalt förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Hyromellos 2910
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hyromellos 2910
Titandioxid (E 171)
Makrogol 400
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC aluminiumblister i kartong med 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 90, 98, eller 100 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

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37210

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.12.20200