

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban ratiopharm 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 177,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettuna kirjain ”T” ja toiselle puolelle merkintä ”1R”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus.

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy aikuisille (ks. kohta 4.4, hemodynaamisesti epävakaa KE-potilaat).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus*

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

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

- Potilaille, joille tehdään suuri lonkkaleikkaus, hoitoajaksi suositellaan 5 viikkoa.
- Potilaille, joille tehdään suuri polvileikkaus, hoitoajaksi suositellaan 2 viikkoa.

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

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

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

Lyhytkestoista hoitoa (vähintään 3 kuukautta) on harkittava potilaille, joilla SLT tai KE on merkittävien

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

Kun uusiutuvan SLT:n ja KE:n pitkäkestoinen estohoito on aiheellista (vähintään 6 kuukautta kestäneen SLT:n tai KE:n hoidon päättämisen jälkeen), suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joilla uusiutuvan SLT:n tai KE:n riskin arvioidaan olevan suuri, esimerkiksi potilailla, joilla on komplisoituneita komorbiditeettejä, tai joille on kehittynyt uusiutuva SLT tai KE pitkäkestoisen estohoidon aikana annoksella 10 mg Rivaroxaban ratiopharm -lääkettä kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella 20 mg Rivaroxaban ratiopharm -lääkettä kerran päivässä.

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

	<b>Ajanjako</b>	<b>Annosteluohjelma</b>	<b>Kokonaisvuorokausiannos</b>
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n hoito ja ehkäisy	Päivät 1–21	15 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	30 mg
	Päivästä 22 alkaen	20 mg kerran vuorokaudessa	20 mg
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy	Vähintään 6 kuukautta kestäneen SLT:n tai KE:n hoidon päättämisen jälkeen	10 mg kerran vuorokaudessa tai 20 mg kerran vuorokaudessa	10 mg tai 20 mg

SLT:n ja KE:n hoitoon on saatavilla Rivaroxaban ratiopharm -hoidon aloituspakkaus neljälle ensimmäiselle viikolle tukemaan annoksen muutosta 15 mg tablettista 20 mg tablettiin päivän 21 jälkeen.

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

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

*Siirtyminen K-vitamiinien antagonistista (VKA) Rivaroxaban ratiopharm -valmisteeseen*  
SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyhoitoa saavilla potilailla VKA-hoito pitää keskeyttää ja Rivaroxaban ratiopharm -hoito aloittaa, kun INR on  $\leq 2,5$ .

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

*Siirtyminen Rivaroxaban ratiopharm -valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)*  
Antikoagulaatio saattaa olla riittämätöntä siirtymäjaksen aikana, kun siirrytään Rivaroxaban ratiopharm-hoidosta VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Rivaroxaban ratiopharm saattaa suurentaa INR-arvoa.

Rivaroxaban ratiopharm -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 Rivaroxaban ratiopharm -hoitoa että VKA-hoitoa, INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta, mutta ennen seuraavaa Rivaroxaban ratiopharm -annosta. Jos Rivaroxaban ratiopharm -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä

luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### *Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Rivaroxaban ratiopharm -valmisteeseen*

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

#### *Siirtyminen Rivaroxaban ratiopharm -valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin*

Parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos annetaan, kun seuraava Rivaroxaban ratiopharm -annos otettaisiin.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

- Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus: 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).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) tai vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: potilaita hoidetaan 3 ensimmäisen viikon aikana annoksella 15 mg kahdesti päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Rivaroxaban ratiopharm 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. kohta 5.2).

#### *Paino*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Sukupuoli*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

10 mg:n rivaroksabaanitablettien turvallisuutta ja tehoa 0 - 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Rivaroxaban ratiopharm 10 mg-tablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

### Antotapa

Rivaroxaban ratiopharm on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### *Tablettien murskaaminen*

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

Murskatun tabletin voi myös antaa mahaletkun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

## **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; valtimo-laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojen sisäiset verisuonipoikkeavuudet.

Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranieteksilaaatti, 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).

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**

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seuranta.

### Verenvuotoriski

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, ruoansulatuskanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon 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. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka saavat Rivaroxaban ratiopharm -valmistetta SLT:n ehkäisyhoitoon elektivisen lonkka- tai polvileikkauksen jälkeen, tarkkailu voidaan toteuttaa säännöllisillä lääkärintarkastuksilla, leikkaushaavan eritteen tarkalla seurannalla ja hemoglobiinin säännöllisillä mittauksilla.

Mikäli hemoglobiini tai verenpaine laskee tuntemattomasta syystä, mahdollinen vuoto kohta on selvítettävä.

Vaikka rivaroksabaanihoidon yhteydessä ei tarvita rutiininomaista seurantaa, 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

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla rivaroksabaanipitoisuus plasmassa saattaa suurentua merkittävästi (keskimäärin 1,6 kertaa) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Rivaroxaban ratiopharm -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 ratiopharm -valmistetta tulee käyttää varoen 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

Rivaroxaban ratiopharm -valmisteen 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. kohta 4.5).

#### Muut verenvuodon riskitekijät

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

- synnynnäisiä tai hankinnaisia verenvuotohäiriöitä
- vaikea 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.

#### Syöpäpotilaat

Potilailla, joilla on pahanlaatuinen sairaus voi samanaikaisesti olla suurempi verenvuotojen ja verisuonitukosten riski. Aktiivista syöpää sairastavien potilaiden antitromboottisen hoidon hyötyä ja verenvuotoriskiä on punnittava yksilöllisesti riippuen kasvaimen sijainnista, antineoplastisesta hoidosta ja sairauden vaiheesta. Maha-suolikanavassa tai virtsa- ja sukupuoliteissä sijaitseviin tuumoreihin on liittynyt lisääntynyt verenvuotoriski rivaroksabaanihoidon aikana.

Rivaroksabaanin käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on pahanlaatuisia kasvaimia, joiden vuotoriski on suuri (ks. kohta 4.3).

#### Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Rivaroksabaania ei pidä antaa tromboosin estolääkityksenä potilaille, joille on äskettäin asennettu katetrin avulla aorttaläppäproteesi (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). 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

ratiopharm -hoitoa ei suositella näille potilaille.

#### Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, kuten 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 K-vitamiinin antagonistihoito.

#### Lonkkamurtuman leikkaus

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

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

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

#### Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboemolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalilehmatooman 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 spinaalipunktio. 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.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punctin ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.2).

Epiduraalikatetri on poistettava aikaisintaan 18 tunnin kuluttua rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta. Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua. Traumaattisen punctin jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

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

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Rivaroxaban ratiopharm 10 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

Rivaroxaban ratiopharm -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. kohta 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 vaikeaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

#### Tietoja apuaineista

Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli, tai HIV-proteaasin 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 merkitsevä 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 merkitsevä 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 merkitsevä 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

verenhiyymistutkimuksiin (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 asetyyilisalisyylihapponoksen 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 eräissä potilasalaryhmässä relevantti pidentyminen, joka ei korreloinut verihituleiden aggregaatioon eikä P-selektiinin tai GPIIb/IIIa-reseptorin tasoihin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien asetyyilisalisyylihappo) ja verihituleaggregaation 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 verihituleisiin. 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 antagonisti 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 siirtymäjakson aikana, antifaktori Xa -aktiivisuutta, PiCT:tä ja Heptestiä voidaan käyttää, sillä varfariini ei vaikuttanut näihin testeihin. Neljäntenä päivänä viimeisen varfariiniannoksen jälkeen kaikki testit (mukaan lukien PT, aPTT, antifaktori Xa -aktiivisuuden estäminen ja ETP) heijastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta.

Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjakson aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C<sub>trough</sub>-vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaaniannoksesta), sillä tässä vaiheessa rivaroksabaani vaikuttaa vain minimaalisesti INR-testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

#### CYP3A4:n indusioijat

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

#### Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti), digoksiinin (P-gp:n



substraatti), atorvastatiiniin (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). Rivaroxaban ratiopharm 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 rivaroksabaanihoidon aikana.

#### Imetys

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Rivaroxaban ratiopharm 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**

Rivaroxaban ratiopharm -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtyily (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 avaintutkimuksessa (ks. taulukko 1).

Rivaroksabaania annettiin yhteensä 69 608 aikuispotilaalle 19:ssä vaiheen III tutkimuksessa ja 488 pediatriselle potilaalle kahdessa vaiheen II ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa.

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Pisin 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

SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1 - 21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18-vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	Samanaikaisesti 5 mg asetyyლისისყილიჰონ kanssa tai 10 mg asetyyლისისყილიჰონ ja klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyლისისყილიჰონ kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyyლისისყილიჰონ kanssa	42 kuukautta

\*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

\*\*Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset rivaroksabaania saaneilla 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, aikuisilla ja lapsilla tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa**

Käyttöaihe	Mikä tahansa verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18-vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen	39,5 % potilaista	4,6 % potilaista

antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen		
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**
	8,38 / 100 potilasvuotta <sup>#</sup>	0,74 / 100 potilasvuotta*** <sup>#</sup>

\* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

\*\* COMPASS-tutkimuksessa anemian esiintyvyys oli alhaista, kun käytössä oli valikoiva hättätapahtumien keräystapa.

\*\*\* Käytössä oli valikoiva hättätapahtumien keräystapa.

# Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta.

#### Haittavaikutustaulukko

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanilla raportoidut haittavaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyydet on määritelty 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 aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen\* sekä pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa**

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>				
Anemia (ml. vastaavat laboratorio-parametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) <sup>A</sup> , trombosytopenia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
<b>Hermosto</b>				

Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen			
<b>Silmät</b>				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
<b>Sydän</b>				
	Takykardia			
<b>Verisuonisto</b>				
Hypotensio, hematooma				
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
Iänverenvuoto, ruoansulatus- kanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus <sup>A</sup> , ripuli, oksentelu <sup>A</sup>	Suun kuivuminen			
<b>Maksa ja sappi</b>				

<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunte maton</b>
Transaminaasi-pitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisien fosfataasin <sup>A</sup> , GGT:n <sup>A</sup> pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				
Raajakipu <sup>A</sup>	Hemartroosi	Lihasset verenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				
Urogenitaalisen verenvuoto (ml. hematuria ja menorrhagia <sup>B</sup> ), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
Kuume <sup>A</sup> , perifeerinen edeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen edeema <sup>A</sup>		

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
<b>Tutkimukset</b>				
	LDH:n <sup>A</sup> , lipaasin <sup>A</sup> , amylaasin <sup>A</sup> pitoisuuden nousu			
<b>Vammat ja myrkytykset</b>				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontuusio, haavaerite <sup>A</sup>		Vaskulaarinen pseudo-aneurysma <sup>C</sup>		

<sup>A</sup>: Havaittu VTE:n ehkäisyhoidossa aikuisilla, joille oli tehty elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus

<sup>B</sup>: havaittu hyvin yleisenä SLT:n ja KE:n hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä < 55-vuotiailla naisilla

<sup>C</sup>: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien preventiossa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)

\* Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta asetettu valikoiva häirtatapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyyseissa häirtavaikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia häirtavaikutuksia havaittu.

#### Tiettyjen häirtavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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 niiden 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, urogenitaaliaalue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanin hoidon 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. määrityksiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tiettyissä 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 vaikean verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä, tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu rivaroksabaanin yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

#### Epäillyistä häirtavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtavaikutusrekisteri

PL 55

## 4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 1 960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai 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. vaikeassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyystoimenpiteet, 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 protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC), aktivoitun protrombiinikompleksikonsentraatin (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 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 verenhiyttymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Systemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllisyys 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 trombiinin kehittymisen. Rivaroksabaani ei estä trombiinin toimintaa (aktivoitu hyytymistekijä II) eikä vaikutuksia verihituleisiin 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 muille hyytymisenestolääkeaineille. Potilailla, joille suoritettiin suuri ortopedinen leikkaus, 5/95 persenttiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 13-25 sekuntia (lähtöarvot ennen leikkausta 12-15 sekuntia) mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tablettien ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan).

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit 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 partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja HepTest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen määrittämiseen. Rutiininomainen koagulaatioparametrien tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanin hoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroituilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä (ks. kohta 5.2).

### Kliininen teho ja turvallisuus

*Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus*

Rivaroksabaanin kliininen ohjelma suunniteltiin osoittamaan rivaroksabaanin teho VTE:n, ts. proksimaalisen ja distaalisen syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE), ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri alaraajaan kohdistuva ortopedinen leikkaus. Kontrolloiduissa satunnaistetuissa vaiheen III kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa (RECORD-ohjelma) tutkittiin yli 9 500 potilasta (7 050 lonkkaproteesileikkausta ja 2 531 polviproteesileikkausta).

Kerran päivässä annettua 10 mg:n rivaroksabaaniannosta, jonka antaminen aloitettiin aikaisintaan 6 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen, verrattiin kerran päivässä annettuun 40 mg:n enoksapariiniannokseen, jonka antaminen aloitettiin 12 tuntia ennen leikkausta.

Kaikissa kolmessa vaiheen III tutkimuksessa (ks. taulukko 4) rivaroksabaani vähensi merkittävästi ennalta määritetyn tehokkuuden ensisijaisen päätetapahtuman, kokonais-VTE-tapahtumien (venografialla todettu tai oireinen DVT, ei-fataali PE ja kuolema) ja tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman, vakavien VTE-tapahtumien (proksimaalinen DVT, ei-fataali PE ja VTE:hen liittyvä kuolema) esiintyvyyttä. Lisäksi kaikissa kolmessa tutkimuksessa oireisten VTE-tapahtumien esiintyvyys (oireinen DVT, ei-fataali PE, VTE:hen liittyvä kuolema) oli rivaroksabaanilla hoidetuilla potilailla pienempi kuin enoksapariinilla hoidetuilla.

Turvallisuuteen liittyvän tärkeimmän päätetapahtuman, suurien vuotojen, esiintyvyys oli vertailukelpoinen potilailla, joita oli hoidettu rivaroksabaanilla (10 mg) tai enoksapariinilla (40 mg).

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Tutkimuspopulaatio	4 541 lonkkaproteesileikkauspotilasta			2 509 lonkkaproteesileikkauspotilasta			2 531 polviproteesileikkauspotilasta		
Hoitoannos ja -aika leikkauksen jälkeen	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	p	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 vrk	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	p	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 vrk	p
Kokonais-VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Vakava VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Oireinen VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Merkittäviä verenvuotoja	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	



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

Faasin III RECORD-tutkimusohjelman lisäksi on valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehty non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XAMOS). Tässä tutkimuksessa oli mukana 17 413 potilasta, joille tehtiin lonkan tai polven suuri ortopedinen leikkaus. Tutkimuksessa rivaroksabaania verrattiin muihin lääkehoitoihin (vakiohoidot) todellisessa käyttöympäristössä. Oireita aiheuttava VTE ilmaantui 57 potilaalle (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n=8778) ja 88 potilaalle (1,0 %) vakiohoitoa saaneiden ryhmässä (n=8635; HR 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,43-0,91); turvallisuusjoukko). Vakavaa verenvuotoa ilmaantui 35 potilaalle (0,4 %) rivaroksabaaniryhmässä ja 29 potilaalle (0,3 %) vakiohoitoa saaneiden ryhmässä (HR 1,10; 95 %:n luottamusväli 0,67-1,80). Näin ollen non-interventionaalisen tutkimuksen tulokset olivat yhtäpitäviä keskeisten satunnaistettujen tutkimusten tulosten kanssa.

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

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

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

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

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

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

Akuutin KE:n 3 viikon pituisessa ensivaiheen hoidossa annettiin rivaroksabaania 15 mg kahdesti päivässä. Tämän jälkeen annettiin 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.

Sekä Einstein DVT- että Einstein PE -tutkimuksessa vertailuvalmisteen hoito-ohjelma koostui enoksapariinista, jota annettiin vähintään 5 päivän ajan yhdistettynä K-vitamiinin antagonistihoitoon, kunnes PT/INR-arvo oli terapeuttisella alueella ( $\geq 2,0$ ). Hoidon jatkuessa K-vitamiinin antagonistin annos säädettiin niin, että PT/INR-arvot pysyivät terapeuttisella alueella 2,0-3,0.

Einstein Extension -tutkimuksessa tutkittiin uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 1 197:llä SLT:tä tai KE:aa sairastavalla potilaalla. Lisähoidon kesto oli tutkimuslääkärin tekemästä kliinisestä arvioinnista riippuen toiset 6-12 kuukautta potilailla, jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden laskimotukoksen hoidon. Kerran päivässä annettua 20 mg: rivaroksabaaniannosta verrattiin lumelääkkeeseen.

Einstein DVT-, PE- ja Extension -tutkimuksissa käytettiin samoja ennalta määritettyjä ensisijaisia ja toissijaisia tehon päätetapahtumia. Ensisijainen tehon tulos oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai fataalin tai ei-fataalin KE:n yhdistelmänä. Toissijaiseksi tehon päätetapahtumaksi määriteltiin uusiutuvan SLT:n, ei-fataalin KE:n ja mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden yhdistelmä.

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää).

Kerran päivässä annettua 20 mg:n rivaroksabaaniannosta ja kerran päivässä annettua 10 mg:n rivaroksabaaniannosta verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg asetyylisalisyylihappoon. Ensimmäinen tehokkaampi oli oireinen, uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai fataalin tai ei-fataalin KE:n yhdistelmänä.

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 5) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensimmäisistä tehon päätetapahtumaa ( $p < 0,0001$  (non-inferiority); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (superiority)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensimmäisen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nimellinen  $p$ -arvo  $p = 0,027$ ) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä.

Enoksapariini/varfariiniryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0-3,0), arvioituna samankokoisista kolmanneksista ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ( $P = 0,932$  interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

Turvallisuuden ensimmäisen päätetapahtuman (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) sekä turvallisuuden toissijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli samanlainen kummassakin hoitoryhmässä.

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

Tutkimusryhmä	3 449 potilasta, joilla oli oireinen akuutti syvä laskimotukos	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 718
Oireinen toistuva VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Oireinen uusiutuva KE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Oireinen uusiutuva SLT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Oireinen KE ja SLT	1 (0,1 %)	0
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti, muu kuin merkittävä verenvuoto	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Merkittävät verenvuodot	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

<sup>a)</sup> Rivaroksabaani 15 mg kahdesti päivässä 3 viikkoa ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä

<sup>b)</sup> Enoksapariini vähintään 5 päivää ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority ennalta määritelyyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042),  $p = 0,076$  (superiority)

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensimmäisistä tehon päätetapahtumaa ( $p = 0,0026$  (non-inferiority); riskisuhde: 1,123 (0,749-1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensimmäisen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ((95 % CI: 0,633–1,139), nimellinen  $p$ -arvo  $p = 0,275$ ). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksista ja uusiutuvan

laskimotukoksen esiintyvyydellä ( $p = 0,082$  interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

Turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli hiukan pienempi rivaroksabaaniryhmässä (10,3 % (249/2 412)) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (11,4 % (274/2 405)). Turvallisuuden toissijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli pienempi rivaroksabaaniryhmässä (1,1 % (26/2 412)) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (2,2 % (52/2 405)); riskisuhde oli 0,493 (95 % CI: 0,308-0,789).

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

Tutkimusryhmä	4 832 potilasta, joilla oli oireinen akuutti keuhkoembolia	
Hoidoannos ja -kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413
Oireinen toistuva VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva KE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Oireinen uusiutuva SLT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Oireinen KE ja SLT	0	2 ( $< 0,1$ %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti, muu kuin merkittävä verenvuoto	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Merkittävät verenvuodot	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksabaani 15 mg kahdesti päivässä 3 viikkoa ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä

b) Enoksapariini vähintään 5 päivää ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen VKA

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

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

**Taulukko 7: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimuksista**

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla oli oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoidoannos ja -kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen toistuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)

Oireinen KE ja SLT	1 ( $< 0,1$ %)	2 ( $< 0,1$ %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti, muu kuin merkittävä verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Merkittävät verenvuodot	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

- a) Rivaroksabaani 15 mg kahdesti päivässä 3 viikkoa ja sen jälkeen 20 mg kerran päivässä  
b) Enoksapariini vähintään 5 päivää ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen VKA  
\*  $p < 0,0001$  (*non-inferiority* ennalta määriteltyyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661-1,186)

Yhdistetyn analyysin ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja merkittävät verenvuodot) riskisuhde oli 0,771 ((95 % CI: 0,614-0,967), nimellinen p-arvo  $p = 0,0244$ ).

Einstein Extension -tutkimuksessa (ks. taulukko 8) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna.

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

Tutkimuspopulaatio	1 197 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n hoitoa ja ehkäisyä	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen toistuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Kuolemaan johtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Merkittävät verenvuodot	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliinisesti relevantti, muu kuin merkittävä verenvuoto	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

- a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä  
\*  $p < 0,0001$  (paremmuus, *superiority*); riskisuhde: 0,185 (0,087-0,393)

Einstein Choice -tutkimuksessa (ks. taulukko 9) 20 mg:n ja 10 mg:n rivaroksabaaniannokset olivat molemmat 100 mg:n asetyylisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (merkittävät verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat 20 mg- tai 10 mg rivaroksabaania kerran päivässä kuin heillä, jotka saivat 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

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

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä N=1 107	Rivaroksabaania 10 mg kerran päivässä N=1 127	Asetyyilisalisyylihappoa 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani [interkvartaaliväli]	349 [189-362] päivää	353 [190-362] päivää	350 [186-362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Kuolemaan johtava KE/kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti, muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

\*  $p < 0,001$  (paremmuus, *superiority*) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20-0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (paremmuus, *superiority*) Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14-0,47)

<sup>+</sup> Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (nimellinen)

<sup>++</sup> Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (nimellinen)

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5 142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboembolian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaan lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti edellä mainittuja eroja vakioitiin stratifioidussa analyysissä propensiteettipisteityksen avulla. Tästä huolimatta jäännösekoittuminen (*residual confounding*) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioidut riskisuhteet olivat seuraavat kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: vakava verenvuoto 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 % CI 0,24-1,07).

Nämä todellisissa hoitotilanteissa saadut tulokset ovat yhtenevät tässä käyttöaiheessa tunnetun

turvallisuusprofiilin kanssa.

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

*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 tromboemboolisten 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 kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61 potilaalle annettiin varfariinia (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaaniryhmään satunnaistetuista potilaista 12 %:lle ilmeni tromboemboolinen tapahtuma (4 iskeemistä aivohalvausta ja 3 sepelvaltimotukosta). Varfariiniryhmään satunnaistetuilla potilailla ei todettu päätetapahtumia. Merkittävää verenvuotoa esiintyi neljällä (7 %:lla) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %:lla) varfariiniryhmän potilaalla.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaania sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa laskimotukoksen ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### 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. Rivaroksabaania 2,5 mg ja 10 mg sisältävät 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 farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30 - 40 %; lukuun ottamatta leikkauspäivää ja sen jälkeistä päivää, jolloin vaihtelevuus altistumisessa on korkea (70 %).

Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta ruoansulatuskanavassa. Annettaessa rivaroksabaanirakeita pohjukaissuoleen 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 paksusuoleissa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti, 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 munuais erityksen 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 kaukaasialaisilla, afroamerikkalaisilla, latinalaisamerikkalaisilla, japanilaisilla tai kiinalaisilla potilailla.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä rivaroksabaanin farmakokinetiikan 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 vapaaehtoiisiin 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. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin 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 vaikeaa (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 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoiisiin 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, jotka ovat saaneet rivaroksabaania VTE:n ehkäisyyn annoksella 10 mg kerran päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2-4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen (vastaten karkeasti annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 101 (7-273) ja 14 (4-51) mikrog/l.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päättepisteiden (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-analyyseiden tulokset vaiheessa II ja III olivat yhdenmukaiset terveiltä henkilöiltä saatujen tietojen kanssa. Potilailla leikkaus vaikutti lähtötason tekijään Xa ja PT-aikaan, mikä johti pitoisuuden ja PT:n kulmakertoimen eroon leikkauksen jälkeisen päivän ja vakaan tilan välillä.

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheessa VTE:n primaaripreventio.

### **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 merkittäväällä 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 luutuminen, 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 emoille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin:**

Natriumlauryylisulfaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### **Kalvopäällyste:**

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E 1203)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 3350  
Talkki (E 553b)  
Karmiini (E 120)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

#### **Murskatut tabletit**

Murskatut rivaroksabaanitabletit ovat stabiileja vedessä ja omenasoseessa enintään 4 tunnin ajan.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Annoksittain perforoidut PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 5 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 tablettia.

Lapsiturvallisella, PP:stä valmistetulla sulkimella varustetut HDPE-tablettipurkit, joissa on 100 tai 200 (2 x 100) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **Tablettien murskaaminen**

Rivaroksabaanitabletit voi murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Enteraalista ravintoa ei tarvita välittömästi 10 mg:n tablettien antamisen jälkeen.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36991

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.2.2021

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivaroxaban ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerade tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerade tablett innehåller 177,2 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljusröd, rund, filmdragerad tablett med en diameter på cirka 8 mm och försedd med ett ingraverat "T" på den ena sidan och koden "1R" på den andra sidan av tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

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

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

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

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

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

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

En kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska

överbägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hos patienter som byter från Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Rivaroxaban ratiopharm, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm 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).

- För förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE behövs ingen justering av den rekommenderade dosen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

##### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

##### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

##### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för rivaroxaban 10 mg tabletter för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Rivaroxaban ratiopharm 10 mg tabletter rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

#### Administreringssätt

Rivaroxaban ratiopharm används för oralt bruk.

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

##### *Krossning av tabletter*

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

### 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).

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

#### Blödningsrisk

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

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. 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. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symptom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). Hos patienter som får Rivaroxaban ratiopharm för att förebygga VTE efter elektiv höft- eller knäledsplastik kan detta göras genom vanlig kroppsundersökning av patienten, noggrann observation av operationssåret och regelbundna kontroller av hemoglobin.

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

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban ratiopharm 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 ratiopharm användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

#### Interaktion med andra läkemedel

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

#### Andra riskfaktorer för blödning

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

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

#### Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

#### Patienter med hjärtklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos 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 ratiopharm rekommenderas inte hos dessa patienter.

#### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

#### Höftfrakturkirurgi

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

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

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

#### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2).

Det ska gå minst 18 timmar efter den sista administreringen av rivaroxaban innan en epiduralkateter avlägsnas. Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras. Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

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

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

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

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

#### Äldre

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

#### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta 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 ratiopharm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Rivaroxaban



ratiopharm rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

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

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

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

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

#### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban.

På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet 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 ( $C_{\text{trough}}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

#### CYP3A4-inducerare

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

#### Andra samtidigt pågående behandlingar

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

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

#### Laboratorieparametrar

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

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

#### Graviditet

Säkerhet och effekt av 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 ratiopharm 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 ratiopharm 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 råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

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

Rivaroxaban ratiopharm 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 pivotala fas III-studier (se tabell 1).

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

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

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

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

\*\* Från VOYAGER PAD-studien

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

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

<b>Indikation</b>	<b>Blödning av alla slag</b>	<b>Anemi</b>
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienterna	5,9 % av patienterna
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienterna	2,1 % av patienterna
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienterna	1,6 % av patienterna
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standardantikoagulationsbehandling	39,5 % av patienterna	4,6 % av patienterna
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 kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **
	8,38 per 100 patientår <sup>#</sup>	0,74 per 100 patientår*** #

\* Alla blödningshändelser samlades in, rapporterades och bedömdes i alla rivaroxabanstudier.

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

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

# Från VOYAGER PAD-studien

#### Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

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

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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

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

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

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

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

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

\* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier.

Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier..

#### Beskrivning av vissa 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, eller antikoagulantia-relaterad nefropati 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer. Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (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 blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter. Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulant 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, direktverkande faktor Xa-hämmare  
ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

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

#### 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 reagenser 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. Hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) från 13 till 25 sekunder (värdet före kirurgi var 12 till 15 sekunder).

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen påbörjades inte tidigare än 6 timmar postoperativt och jämfördes med enoxaparin 40 mg en gång dagligen som påbörjades 12 timmar preoperativt.

I alla tre fas III-studierna (se tabell 4) minskade rivaroxaban signifikant frekvensen för total VTE (alla venografiskt detekterbara eller symtomatiska DVT, icke-fatal PE och dödsfall) och större VTE (proximal DVT, icke-fatal PE och VTE-relaterat dödsfall), som var de i förväg specificerade primära och viktigaste sekundära endpoints för effekt. Vidare var i samtliga tre studier frekvensen av symtomatiska VTE (symtomatisk DVT, icke-fatal PE, VTE-relaterat dödsfall) lägre hos rivaroxabanbehandlade patienter i jämförelse med patienter som behandlades med enoxaparin.

Den huvudsakliga effektvariabeln för säkerhet, större blödning, visade jämförbara frekvenser för patienter som behandlades med rivaroxaban 10 mg jämfört med enoxaparin 40 mg.

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studiepopulation	4 541 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 509 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 531 patienter som genomgick total knäplastik		
Behandlingsdos och duration efter kirurgi	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 35 ±4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg x 1 12 ±2 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	p
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Betydande VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symtomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Allvarlig blödning	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

Utöver fas III-programmet RECORD har efter godkännandet en icke-interventionell, öppen kohortstudie (XAMOS) utförts med 17 413 patienter som genomgått större ortopedisk kirurgi av höft eller knä, för att jämföra rivaroxaban med annan farmakologisk trombosprofylax (standardbehandling) i verkliga livet. Symtomatisk VTE förekom hos 57 (0,6 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=8778) och hos 88 (1,0 %) patienter i standardbehandlingsgruppen (n=8635; HR 0,63; 95 % KI: 0,43–0,91; säkerhetspopulation).



Omfattande blödning förekom hos 35 (0,4 %) och 29 (0,3 %) av patienterna i rivaroxaban- respektive standardbehandlingsgruppen (HR 1,10; 95 % KI: 0,67–1,80). Resultaten överensstämmer således med resultaten från de pivotala randomiserade studierna.

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

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

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

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien). Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

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

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

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

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

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

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

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

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

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som

det sekundära säkerhetsmättet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

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

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0);  
riskkvot: 0,680 (0,443-1,042),  $p=0,076$  (superiority)

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

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

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

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
<i>Behandlingsdos och -längd</i>	<i>Rivaroxaban<sup>a)</sup></i> <i>3, 6 eller 12 månader</i> <i>N=2 419</i>	<i>Enoxaparin/VKA<sup>b)</sup></i> <i>3, 6 eller 12</i> <i>månader</i> <i>N=2 413</i>
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)

Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0);  
riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>Studiepopulation</b>	<b>1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism</b>	
<b>Behandlingsdos och -längd</b>	<b>Rivaroxaban<sup>a)</sup> 6 eller 12 månader N=602</b>	<b>Placebo 6 eller 12 månader N=594</b>
Symtomatisk återkommen VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

\* p < 0,0001 (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087-0,393)

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

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

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

Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig kliniskt nytta)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)
--	----------------------------	-----------------------------	---------------

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

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

<sup>+</sup> Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71),  $p=0,0009$  (nominellt)

<sup>++</sup> Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (nominellt)

Utöver fas III-programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7 %, 1,4 % respektive 0,5 %. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) respektive 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

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

#### Patienter med 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 ischemiska 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 beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

tablettintag.

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

Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är tydligare på fastande mage än vid intag med föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %, med undantag för dagen då ingreppet görs och påföljande dag, då variabiliteten i exponering är hög (70%).

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

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) 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-glykoprotein) 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 absorptionshastigheten. 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.

#### *Interetniska skillnader*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal 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 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för att förebygga VTE var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2-4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 101 (7 – 273) respektive 14 (4 – 51) mikrog/l.

#### 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 fastställdes hos friska frivilliga. Baslinjen för faktor Xa och PT påverkades hos patienter av kirurgin, vilket resulterade i en skillnad i lutningen för koncentration-PT mellan dagen efter kirurgi och steady state.

#### Pediatrik population

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, 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 råtta har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Natriumlaurilsulfat

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

#### **Filmdragering:**

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 3350

Talk (E 553b)

Karmin (E 120)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

#### **Krossade tabletter**

Krossade rivaroxaban tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Endosperforerade blisterförpackningar av PVC/PVdC-aluminium med 5 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 och 112 x 1 tabletter.

Tablettburkar av HDPE på 100 och 200 (2 x 100) tabletter, försedda med barnsäkra lock av PP.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Krossning av tablett

Rivaroxabantabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabans absorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Sondmatning är inte nödvändig direkt efter administrering av 10 mg-tabletterna.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36991

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

Datum för det första godkännandet: 12.2.2021

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

20.12.2023