

VALMISTEYHTEENETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Avansor 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Rivaroxaban Avansor 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Rivaroxaban Avansor 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.
Yksi Rivaroxaban Avansor 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,58 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.
Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28,78 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

15 mg kalvopäällysteinen tabletti: punainen, pyöreä kaksoiskupera tabletti (halkaisija 5,6 mm) ja, jonka toisella puolella on merkintä ”15” ja toinen puoli on sileä.

20 mg kalvopäällysteinen tabletti: tummanpunainen, pyöreä kaksoiskupera tabletti (halkaisija 6,5 mm) ja, jonka toisella puolella on merkintä ”20” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy

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

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

Jos Rivaroxaban Avansor-annos unohtuu, tulee se ottaa välittömästi. Seuraavana päivänä tablettien ottamista tulee jatkaa kerran päivässä aiemmin suositeltuun tapaan. Kaksinkertaista annosta ei tule ottaa samana päivänä unohdetun annoksen korvaamiseksi.

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 potilaille, joilla on komplisoituneita komorbiditeetteja, tai joille on kehittynyt uusiutuva SLT tai KE pitkäkestoisen estohoidon aikana annoksella Rivaroxaban Avansor 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Rivaroxaban Avansor 20 mg kerran päivässä.

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

	Ajanjakso	Annostusaikataulu	Kokonais- vuorokausiannos
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n hoito ja ehkäisy	Päivä 1-21	15 mg kahdesti päivässä	30 mg
	Päivästä 22 eteenpäin	20 mg kerran päivässä	20 mg
Uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy	Vähintään 6 kuukautta kestäneen SLT:n tai KE:n hoidon päättämisen jälkeen	10 mg kerran päivässä tai 20 mg kerran päivässä	10 mg tai 20 mg

SLT:n ja KE:n hoitoon on saatavilla Rivaroxaban Avansor 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 Avansor 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 Avansor 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-vitamiinin antagonisteista (VKA) rivaroksabaaniin

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyhoitoa saavilla potilailla VKA-hoito tulee keskeyttää ja rivaroksabaani-hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on $\leq 3,0$.

SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyhoitoa saavilla potilailla VKA-hoito tulee keskeyttää ja rivaroksabaani-hoito aloitetaan, kun INR on $\leq 2,5$.

Kun potilaat siirtyvät VKA-hoidosta rivaroksabaaniin, kohoavat INR-arvot virheellisesti rivaroksabaanin ottamisen jälkeen. INR-arvoa ei tule käyttää, koska se ei ole validi rivaroksabaanin antikoagulaatiivisen vaikutuksen mittaamiseen (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

On olemassa riittämättömän antikoagulaation riski, kun siirrytään rivaroksabaani-hoidosta VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että rivaroksabaani saattaa vaikuttaa INR-mittausarvoa kohottavasti.

Rivaroksabaani-hoidosta VKA-hoitoon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti VKA-hoitoa, kunnes INR on $\geq 2,0$. Siirtymäjaksan kahtena ensimmäisenä päivänä tulee käyttää VKA:n tavanomaista aloitusannosta ja sen jälkeen INR-testien mukaista VKA-annosta. Potilaiden saadessa samanaikaisesti sekä rivaroksabaania että VKA-hoitoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaani-annoksesta, mutta ennen seuraavaa rivaroksabaani-annosta. Kun rivaroksabaani-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

Potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja rivaroksabaani aloittaa 0-2 tuntia ennen lopetettavan parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyyliset hepariinit) seuraavaa suunniteltua annosteluajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) keskeyttämisaikajankohtana.

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

Anna parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos sinä ajankohtana, kun seuraava rivaroksabaani-annos otettaisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) tai vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15 - 29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noudatetaan seuraavia annossuosituksia:

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. 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

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa 0-18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi Rivaroxaban Avansor-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Rivaroxaban Avansor-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa. Jos rytminsiirrosta hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Rivaroxaban Avansor-hoito tulee aloittaa vähintään 4 tuntia ennen rytminsiirtoa, jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Ennen rytminsiirtoa tulee aina varmistaa, että potilas on käyttänyt Rivaroxaban Avansor-tabletteja annettujen ohjeiden mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaan antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet suositukset.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Saatavilla on rajallisesti näyttöä pienennetyn 15 mg:n rivaroksabaani-annoksen käytöstä kerran päivässä (tai 10 mg kerran päivässä munuaisten kohtalaisen vajaatoiminnan yhteydessä [kreatiniinipuhdistuma 30 - 49 ml/min]) yhdistettynä P2Y₁₂:n estäjään enintään 12 kuukauden ajaksi ei-valvulaarista eteisvärinää sairastaville potilaille, jotka tarvitsevat suun kautta annettavaa antikoagulaatiohoitoa ja joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetetaan stentti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Rivaroxaban Avansor on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaroxaban Avansor-tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta. Välittömästi murskatun kalvopäällysteisen Rivaroxaban Avansor 15 mg- tai 20 mg -tabletin antamisen jälkeen potilaan on syötävä ruokaa.

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

Välittömästi murskatun kalvopäällysteisen Rivaroxaban Avansor 15 mg- tai 20 mg -tabletin antamisen jälkeen potilaalle tulee antaa ravintoa enteraalisesti (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini, jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuksi, jne.), oraaliset

antikoagulantit (varfariini, dabigatraanieteksilatti, 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 seurantaa.

Verenvuotoriski

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava 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 korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

Mikäli hemoglobiini tai verenpaine laskee tuntemattomasta syystä, on mahdollinen vuotokohta selvitettävä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa nousta merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulee käyttää harkiten potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15-29 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulisi käyttää varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä (kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla ja posakonatsolilla) tai HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita CYP3A4- ja P-gp-estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat nostaa rivaroksabaanin plasmapitoisuutta kliinisesti merkittävästi (keskimäärin 2,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin (ks. kohta 4.5).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID:t), asetyyylisalisyylihapolla tai trombosyyttiaggregaation estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeet) tai

serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeet). Potilaille, joilla on haavaisten 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
- vakava valtimoperäinen hypertensio, joka ei ole hoitotasapainossa
- muu ruoansulatuskanavan sairaus (ilman aktiivista haavaumaa), johon voi liittyä vuotoja (esim. tulehduksellinen suolistosairaus, esofagiitti, gastriitti ja ruokatorven refluksitauti)
- vaskulaarinen retinopatia
- bronkiektasia tai aiempi keuhkoverenvuoto.

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

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

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

Rivaroxaban Avansor-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 tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski käytettäessä spinaali-/epiduraalipuudutusta tai -punktiota. 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 selkädinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilailla, jotka ovat

saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa rivaroksabaani 15 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion 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. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa.

Yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella epiduraalikatetri tulisi poistaa vasta, kun rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 2 x puoliintumisaika eli vähintään 18 tuntia nuorilla potilailla ja 26 tuntia iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Annossuositukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Rivaroxaban Avansor 15 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 Avansor 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 vakavaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg kerran päivässä) tai ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo nousi 2,6-/2,5- kertaiseksi ja rivaroksabaanin keskimääräinen C_{max} nousi 1,7-/1,6-kertaiseksi tehostaen merkittävästi farmakodynaamisia vaikutuksia, mikä saattaa johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin. Tämän vuoksi Rivaroxaban Avansor-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, 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 kohtalaisena 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 tulisi välttää, koska kliinistä tietoa yhteiskäytöstä dronedaronin kanssa on rajoitetusti.

Hyytymisenesto lääkkeet

Kun enoksapariinia (40 mg kerta-annos) annettiin yhdessä rivaroksabaanin (10 mg kerta-annos) kanssa, havaittiin additiivinen vaikutus antifaktori Xa -aktiivisuuteen, mutta ei muita vaikutuksia verenhyytymistutkimuksiin (PT, aPTT). Enoksapariini ei vaikuttanut rivaroksabaanin farmakokinetiikkaan. Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyytymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti 500 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksen 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 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 asetyylisalisyylihappo) 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-vitamiiniantagonisti 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 (yksittäistapauksissa INR-arvo oli jopa 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

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

Jos siirtymäjaksos aikana halutaan testata varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia, INR voidaan mitata rivaroksabaanin Ctrough-arvon kohdalla (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaanin otosta), sillä rivaroksabaani vaikuttaa tällöin vain vähäisesti tähän testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

Laboratorioparametrit

Vaikutus hyytymisparametreihin (esim. PT, aPTT, Heptest) on odotetusti rivaroksabaanin vaikutusmekanismiin 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 Avansor 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 Avansor 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 fertiiliteettiin. Tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rivaroksabaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtymisen (esiintyvyys: melko harvinainen) ja huimauksen (esiintyvyys: yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Potilaiden, joilla esiintyy näitä haittavaikutuksia, ei tule ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

Käyttöaihe	Potilaide n lukumäärä*	Kokonais- vuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaide n 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 keitettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumie n ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyyllisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyllisalisyylihapon ja klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumie n ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyllisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta

* Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

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

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	28 / 100 potilasvuotta	2,5 / 100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	22 / 100 potilasvuotta	1,4 / 100 potilasvuotta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	6,7 / 100 potilasvuotta	0,15 / 100 potilasvuotta**

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

Luettelo häirtävaikutuksista taulukon muodossa

Rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen häirtävaikutusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

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

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
Anemia (ml. vastaavat laboratoriparametrit)	Trombosytoosi (ml. verihutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtäminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä				
Ruoansulatuselimistö				
Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			
Maksa ja sappi				
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisin fosfataasin ^A , GGT:n ^A pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Raajakipu ^A	Hemartroosi	Lihaverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihassaitio- oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema ^A		
Tutkimukset				
	LDH:n ^A , lipaasin ^A , amylaasin ^A pitoisuuden suureneminen			
Vammat ja myrkytykset				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontuusio, haavaerite ^A		Vaskulaarinen pseudoaneurysma ^C		

A: havaittu VTE:n ehkäisyhoidossa aikuisilla, joille oli tehty elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus

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

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen rivaroksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Merkit, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu sydänlihaskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www.-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 600 mg:aan saakka on raportoitu ilman verenvuotokomplikaatioita tai muita haittavaikutuksia. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen yllävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus 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 esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5- 13 tuntia (ks. kohta 5.2). Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet tulee valita potilaskohtaisesti verenvuodon

vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, tulee käyttää 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 ei-kliiniseen aineistoon. Riippuen verenvuodon korjaantumisesta voidaan harkita rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleen antamista ja annoksen säätämistä. Merkittävien verenvuotojen yhteydessä tulee harkita veren hyytymiseen erikoistuneen lääkärin konsultointia mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 5.1).

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan rivaroksabaanin verenhyytymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Systemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllä ei ole tieteellisiä perusteita 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, ATCkoodi: B01AF01

Vaikutusmekanismi

Rivaroksabaani on suun kautta annosteltava erittäin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Hyytymistekijä Xa:n estäminen keskeyttää veren hyytymisjärjestelmän ulkoisen ja sisäisen aktivaatioreitin estäen sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Rivaroksabaani ei estä trombiinia (aktivoitu hyytymistekijä II) eikä vaikutuksia verihituleisiin ole osoitettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden hyvin plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrityksessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla.

Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17-32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15-30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8-16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18-30 h tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

Potilailla, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja jotka saivat rivaroksabaania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 14- 40 sekuntia 20 mg kerran päivässä annostelulla ja 10-50 sekuntia kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä annostelulla, kun ne mitattiin 1-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan. Matalimmilla pitoisuuksilla (16-36 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 20 mg

kerran päivässä annostelulla vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostelulla 15 mg kerran päivässä protrombiiniajat vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä rivaroksabaanin kliininen ohjelma on suunniteltu osoittamaan rivaroksabaanin teho aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä. Kaksoissokkoutetussa ROCKET AF -tutkimuksessa 14 264 potilasta satunnaistettiin saamaan joko rivaroksabaani 20 mg - valmistetta kerran päivässä (15 mg kerran päivässä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30-49 ml/min) tai varfariinia, jonka annos oli säädetty siten, että INR-kohdearvo oli 2,5 (terapeuttinen alue 2,0-3,0). Keskimääräinen hoitoaika oli 19 kuukautta ja hoidon kokonaiskesto enintään 41 kuukautta. 34,9 %:a potilaista hoidettiin samaan aikaan asetyylisalisyylihapolla ja 11,4 %:a luokan III rytmihäiriölääkkeillä mukaan lukien amiodaroni.

Rivaroksabaani ei ollut tilastollisesti huonompi (*non-inferiority*) varfariiniin verrattuna ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman, aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian, estossa. Aktiivisen hoidon aikana tutkimusprotokollan mukaisen hoidon saaneilla aivohalvaus tai systeeminen embolia havaittiin 188 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (1,71 % vuodessa) ja 241 potilaalla varfariiniryhmässä (2,16 % vuodessa) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66-0,96; P<0,001 *non-inferiority*). Kaikkien randomoitujen potilaiden ITT-analysissä ensisijaisia päätetapahtumia todettiin 269 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (2,12 % vuodessa) ja 306 potilaalla varfariiniryhmässä (2,42 % vuodessa) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74-1,03; P<0,001 *non-inferiority*; P = 0,117 *superiority*). Tulokset hierarkisessa järjestyksessä testatuista toissijaisista päätetapahtumista ITT-analysissä esitetään taulukossa 4.

Varfariiniryhmän potilailla INR-arvot olivat terapeuttisella alueella (2,0 - 3,0) keskimäärin 55 % ajasta (mediaani 58 %; interkvartaaliväli 43-71 %) Rivaroksabaanin vaikutus oli samanlainen riippumatta tutkimuskeskuksen TTR:stä (time in target range 2,0-3,0) arvioituna samankokoisissa neljänneksissä (P = 0,74 interaktiolle). Siinä neljänneksessä, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,74 (95 % CI, 0,49-1,12).

Turvallisuutta koskevan päätuloksen (suuret ja muut kuin suuret kliinisesti merkittävät verenvuodot) esiintymisluvut olivat samanlaiset kummassakin hoitoryhmässä (katso taulukko 5).

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

Tutkimusryhmä	Tehon ITT analyysi potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä		
Hoitoannos	Rivaroksaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaisia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)	Varfariini INRkohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0- 3,0)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo (superiority - testi)
	Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	
Aivohalvaus ja muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Aivohalvaus, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia ja verisuoniperäinen kuolema	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Aivohalvaus, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, verisuoniperäinen kuolema ja sydäninfarkti	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Aivohalvaus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Sydäninfarkti	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

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

Tutkimusryhmä	Potilaat, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä^{a)}		
Hoitoaanos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaisia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Varfariini INR- kohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0- 3,0) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo
Suuret ja muut kuin suuret kliinisesti merkittävät verenvuodot	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Suuret verenvuodot	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Verenvuodosta johtuva kuolema*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Kriittisen elimen verenvuoto*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Kallonsisäinen verenvuoto*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Hemoglobiinipitoisuuden lasku*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Kahden tai useamman punasolu- tai kokoveriyksikön siirto*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Muut kuin suuret kliinisesti merkittävät verenvuodot	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Kokonaiskuolleisuus	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Turvallisuuspopulaatio, lääkehoidon aikana

* Nimellisesti merkitsevä

Faasi III:n ROCKET AF -tutkimuksen lisäksi on markkinoille tulon jälkeen tehty prospektiivinen, yksihaarainen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XANTUS), jossa arvioitiin keskitetysti päätapahtumat, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja vakava verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6785 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä. XANTUS-tutkimuksessa sekä CHADS₂- että HAS-BLED-pisteet olivat keskimäärin 2,0 verrattuna ROCKET AF -tutkimuksen keskimääriin CHADS₂- ja HAS-BLED - pisteisiin, jotka olivat 3,5 ja 2,8. Vakavia verenvuotoja esiintyi 2,1/100 potilasvuotta. Kuolemaan johtaneita verenvuotoja raportoitiin 0,2/100 potilasvuotta ja kallonsisäisiä vuotoja 0,4/100 potilasvuotta. Aivohalvauksia tai muuta kuin keskushermostoon liittyvää systeemistä emboliaa rekisteröitiin 0,8 tapausta/100 potilasvuotta. Nämä todellisissa hoitotilanteissa tehdyt havainnot ovat yhtäpitäviä tässä käyttöaiheessa tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, avoimeen, eksploratiiviseen monikeskustutkimukseen, jossa päätapahtumien arviointi oli sokkoutettu (X-VERT), osallistui 1504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-läppäperäinen

eteisvärinä, ja heille oli varattu aika rytminsiirtoon. Tutkimuksen tarkoitus oli verrata rivaroksabaania ja annossovitettua K-vitamiinin antagonistia (VKA; satunnaistamissuhde 2:1) kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä. Tutkimuksessa käytettiin sekä ruokatorven kautta tehtävää sydämen ultraäänikuvausta (TEE) hyödyntävää rytminsiirtoa (1-5 vuorokauden lääkitys ennen toimenpidettä) että perinteistä rytminsiirtoa (vähintään 3 viikon lääkitys ennen toimenpidettä). Ensisijainen tehon päätetapahtuma (aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarista syistä johtuva kuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) VKA-ryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; modifioitu ITT-joukko). Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma (suuri verenvuoto) ilmeni 6 potilaalla (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 988) ja 4 potilaalla (0,8 %) VKA-ryhmässä (n = 499; riskisuhde 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; turvallisuusjoukko). Tämä eksploratiivinen tutkimus osoitti, että rivaroksabaanin teho ja turvallisuus ovat verrattavissa VKA-hoitoon rytminsiirron yhteydessä.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (PIONEER AF-PCI) osallistui 2124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja K-vitamiinin antagonistin (VKA) turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään suhteessa 1:1:1, ja kokonaishoitoaika oli 12 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Ryhmä 1 sai rivaroksabaania 15 mg kerran päivässä (10 mg kerran päivässä, jos kreatiniinipuhdistuma oli 30-49 ml/min) yhdistettynä P2Y12:n estäjään. Ryhmä 2 sai rivaroksabaania 2,5 mg kahdesti päivässä yhdistettynä verihituleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopidogreelia [tai vaihtoehtoisesti P2Y12:n estäjää]) ja pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg kreatiniinipuhdistuman ollessa 30-49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon. Ryhmä 3 sai annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä verihituleiden kaksoisestolääkitykseen 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon. Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli kliinisesti merkitsevä verenvuoto todettiin 109 henkilöllä (15,7 %) ryhmässä 1, 117 henkilöllä (16,6 %) ryhmässä 2 ja 167 henkilöllä (24,0 %) ryhmässä 3 (riskisuhde 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,47-0,76; p<0,001, ja riskisuhde 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,50-0,80; p<0,001). Toissijainen päätetapahtuma (kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) todettiin 41 henkilöllä (5,9 %) ryhmässä 1, 36 henkilöllä (5,1 %) ryhmässä 2 ja 36 henkilöllä (5,2 %) ryhmässä 3. Kummassakin rivaroksabaaniryhmässä kliinisesti merkitsevien verenvuotojen määrä oli merkittävästi vähäisempi verrattuna K-vitamiinin antagonistin käyttöön, kun ei-valvulaarista eteisvärinää sairastavalle potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti.

PIONEER AF-PCI -tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida hoidon turvallisuutta. Hoidon tehokkuudesta tästä potilasjoukosta (mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat) on rajallisesti tietoa.

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

Rivaroksabaanin kliininen ohjelma on suunniteltu osoittamaan rivaroksabaanin teho akuutin SLT:n ja KE:n ensivaiheessa ja jatkohoidossa sekä uusiutumisen ehkäisyssä. Neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension ja Einstein Choice) tutkittiin yli 12 800 potilasta, ja lisäksi tehtiin etukäteen määritelty yhdistetty analyysi Einstein DVT- ja Einstein PE -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 terapeutisella alueella ($\geq 2,0$). Hoidon jatkuessa K-vitamiinin antagonistin annos säädettiin niin, että PT/INR-arvot pysyivät terapeutisella alueella 2,0-3,0.

Einstein Extension -tutkimuksessa tutkittiin uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 1 197:llä SLT:ta tai KE:aa sairastavalla potilaalla. 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 rivaroksabaani 20 mg -valmistetta 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 terapeutisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää). Kerran päivässä annettua rivaroksabaani 20 mg -valmistetta ja kerran päivässä annettua rivaroksabaani 10 mg -valmistetta verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg:n asetyylisalisyylihappoon.

Ensisijainen tehon tulos oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai fataalin tai ei-fataalin KE:n yhdistelmänä.

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p < 0,0001$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (*superiority*)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen 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 terapeutisella 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 kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolla). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

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

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

Tutkimusryhmä	3 449 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos	
Hoidoannos ja -kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini/VKA ^{b)} 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
Kuolemaanjohtava 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 %)

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 määriteltyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (*superiority*)

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 7) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749-1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ((95 % CI: 0,633 - 1,139), nimellinen p -arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeutisella 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 kolmanneksissa 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 (suuret tai kliinisesti merkittävät muut kuin suuret verenvuodot) ilmaantuvuus oli hiukan pienempi rivaroksabaaniryhmässä (10,3 % (249/2412)) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (11,4 % (274/2405)). Turvallisuuden toissijaisen päätetapahtuman (suuret verenvuodot) ilmaantuvuus oli pienempi rivaroksabaaniryhmässä (1,1 % (26/2412)) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (2,2 % (52/2405)); riskisuhde oli 0,493 (95 % CI: 0,308-0,789).

Taulukko 7: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein PE -tutkimuksesta

Tutkimusryhmä	4 832 potilasta, joilla on oireinen akuutti keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini/VKA^{b)} 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 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava 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 määriteltyn 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 8).

Taulukko 8: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimuksista

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA^{b)} 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 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava 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 9) 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 9: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein Extension - tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	1 197 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n hoitoa ja ehkäisyä	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 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 %)
Kuolemaanjohtava 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 10) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyylisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (merkittävät verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat rivaroksabaani 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asetyylisalisyylihappoon.

Taulukko 10: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein Choice - tutkimuksesta

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoidoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N=1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N=1 127	Asetyyლისისყილიჰაპო 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 %)
Kuolemaanjohtava 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 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

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

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

⁺ rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyyლისისყილიჰაპო 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nimellinen)

⁺⁺ rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyyლისისყილიჰაპო 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 5142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemبولian 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 propensiteettipisteytyksen avulla. Tästä huolimatta jäännössekoittuminen (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.

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 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 korkea (80-100 %) tablettiannoksen ollessa 2,5 mg tai 10 mg riippumatta siitä, otetaanko se paastotilassa vai ravitussa tilassa. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg tai 10 mg.

Suun kautta annetun 20 mg:n tabletin biologinen hyötyosuus oli paastotilassa 66 % pienemmän imeytymisen vuoksi. Kun rivaroksabaani 20 mg -tabletteja otetaan ruoan kanssa, AUC-arvon todettiin nousevan keskimäärin 39 % verrattuna tabletin ottamiseen paastotilassa, mikä viittaa lähes täydelliseen imeytymiseen ja korkeaan biologiseen hyötyosuuteen suun kautta otettuna. Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka paastotilassa. Ravitussa tilassa rivaroksabaani 10 mg, 15 mg ja 20 mg tablettien farmakokinetiikka oli suhteessa annokseen. Suurempina annoksina rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella.

Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV%) ollessa 30-40 %.

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

Kokonaiseen tablettiin verrattava biologinen hyötyosuus (AUC ja C_{max}) saavutettiin antamalla 20 mg rivaroksabaania suun kautta joko murskaamalla tabletti ja sekoittamalla se omenasoseeseen tai antamalla veteen sekoitettuna suspensiona mahaletkun kautta ja antamalla sen jälkeen nestemäinen ateria. Koska rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili on ennustettavissa ja se on suhteessa annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötyosuutta koskevat tulokset ovat oletettavasti sovellettavissa alhaisempiin rivaroksabaaniannoksiin.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 eliminoituu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. 1/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena suoraan virtsaan pääasiassa aktiivisen munuais erityyksen 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 korkeampi plasmapitoisuus kuin nuoremmilla, ja keskimääräiset AUC-arvot olivat noin 1,5 kertaa korkeampia pääasiassa vähentyneen (näennäisen) kokonais- ja munuaispuhdistuman vuoksi. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

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 vapaaehtoihin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-

kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin 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 vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15- 29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestyminen 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. Rivaroxaban Avansor-valmistetta tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15-29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, jotka ovat saaneet rivaroksabaania akuutin SLT:n hoitoon annoksella 20 mg kerran päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2-4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen (vastaten likimain annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 215 (22-535) ja 32 (6-239) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5-30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten E_{max}-mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi yleensä 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-analyyysien tulokset vaiheen II ja III tutkimuksissa olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Hypromelloosi 2910
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 3350
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 ja 100 kalvopäällystetyn tabletin pahvipakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37212 (15 mg)

37213 (20 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivaroxaban Avansor 15 mg filmdragerade tabletter
Rivaroxaban Avansor 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Rivaroxaban Avansor 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.
Varje Rivaroxaban Avansor 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 21,58 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.
Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 28,78 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

15 mg filmdragerad tablett: rund, bikonvex, röd, tablett (5,6 mm diameter) märkta med "15" på en sida och slät på den andra sidan.

20 mg filmdragerad tablett: rund, bikonvex, mörkröd, tablett (6,5 mm diameter) märkta med "20" på en sida och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism

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

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

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

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

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

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

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

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

	Tidsperiod	Doseringschema	Total dygns dos
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 upptrappningsförpackning av Rivaroxaban Avansor tillgänglig.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 - 21) ska patienten ta Rivaroxaban Avansor omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Rivaroxaban Avansor 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 Avansor 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

För patienter som behandlas för förebyggande av stroke och systemisk embolism ska VKA-behandling avslutas och behandling med rivaroxaban påbörjas när internationellt normaliserat ratio(INR) är $\leq 3,0$. För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med rivaroxaban påbörjas när INR är $\leq 2,5$.

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

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

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

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Avansor 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 patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

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

Patienter som genomgår konvertering

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

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentläggnings

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

Administreringssätt

Rivaroxaban Avansor används för oralt bruk.

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

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

Den krossade Rivaroxaban Avansor-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten. Efter administrering av krossade Rivaroxaban Avansor 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges med enteral matning (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

Lever sjukdom 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 observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör rivaroxaban användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Avansor bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban 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 symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Interaktion med andra läkemedel

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

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

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

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 stöder att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Avansor rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning

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

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi
Rivaroxaban Avansor 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. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av rivaroxaban 15 mg i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

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

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Avansor 15 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 Avansor bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

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

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESSsyndrom, 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. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpmedlen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

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

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

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

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

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

Antikoagulantia

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

På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs 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 iakttogs 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 iakttagas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocytaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

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

Warfarin

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

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

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

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

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 Avansor 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 Avansor 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 rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton fas III-studier med 53 103 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

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

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av 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
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	31 månader

		acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	
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

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

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

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

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning*

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkärl				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemopty				
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALATförhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

I Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

I Sverige

Läkemedelsverket

Box 26 SE-751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för

blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 - 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 - 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder.

Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 - 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer

(faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66 - 0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74 - 1,03; p-värde <0,001 för 'noninferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4. Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0 - 3,0) i genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43-71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0 - 3,0) uppdelade i jämnstora kvartiler (p-värde =0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95% konfidensintervall 0,49 - 1,12). Incidensen för det primära säkerhetsmålet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

Tabell 4: Effekresultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	ITT-analyser av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient- år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient-år)	Risikkvot (95% konfidensintervall) p- värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient-år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient-år)	Risikkvot (95% konfidensintervall) p-värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019

Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 785 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centralt nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärden för CHADS2 och HAS-BLED poäng var båda 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår.

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

Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåttutvärdering (XVERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50;95 % konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76;95 % konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

En randomiserad, öppen, -multicenterstudie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärlssjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA-behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

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

Det primära säkerhetsmålet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) respektive 167 (24,0 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95 % KI 0,47- 0,76; $p < 0,001$, respektive HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; $p < 0,001$) Det sekundära effektmålet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) respektive 36 (5,2 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxabanbehandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent. Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

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

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser. Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas 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 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$) (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443- 1,042), $p=0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95% konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p -värde $p=0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4%, 60,1% och 62,8% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,932 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95% konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

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

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

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

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

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

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

Einstein PE-studien (se tabell 7) 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 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

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

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

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

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

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 8).

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

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

Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)
--------------------	---------------	---------------

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

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

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
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 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 10: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

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

* p<0,001 (superiority) 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)

+ 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)

++ 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.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått

diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein Iantikroppar). 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 senarelagt kravet att skicka in studieresultat för rivaroxaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (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.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39 % jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar rivaroxaban 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%.

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

Särskilda populationer

Kön

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

Äldre

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

Olika viktkategorier

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

Interetniska skillnader

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

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal 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 ökning av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban Avansor bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2 - 4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 - 535) respektive 32 (6 - 239) mikrog/l.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Natriumlaurilsulfat
Hypromellos 2910
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos 2910
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3350
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister i kartong med 5, 10, 14, 28, 30, 42, 45, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37212 (15 mg)

37213 (20 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.12.2020