

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovequa 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30,05 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm), joiden toisella puolella on merkintä ”15”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset

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

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

##### Pediatriiset potilaat

Laskimotromboembolioiden (VTE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18 vuoden ikäisille ja 30–50 kg painaville lapsille ja nuorille vähintään 5 päivää kestäneen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

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

Jos Dovequa-annos unohtuu, se on otettava välittömästi. Seuraavana päivänä tablettien ottamista on jatkettava kerran päivässä aiemmin suositeltuun tapaan. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa samana päivänä unohdetun annoksen korvaamiseksi.

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

Akuutin SLT:n tai KE:n ensivaiheen hoidossa suositeltu annos on 15 mg 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 ja KE:n pitkäkestoinen estohoito on aiheellista (vähintään 6 kuukautta kestäneen SLT:n tai KE:n hoidon päättämisen jälkeen), suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joilla uusiutuvan SLT:n tai KE:n riskin arvioidaan olevan suuri, esimerkiksi potilailla, joilla on komplisoituneita komorbiditeettejä, tai joille on kehittynyt uusiutuva SLT tai KE pitkäkestoisen estohoidon aikana annoksella Dovequa 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Dovequa 20 mg kerran päivässä.

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

	<b>Ajanjakso</b>	<b>Annostus aikataulu</b>	<b>Kokonais- vuorokausiannos</b>
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 Dovequa-hoidon aloituspakkaus neljälle ensimmäiselle viikolle tukemaan annoksen muutosta 15 mg:n tabletista 20 mg:n tablettiin päivän 21 jälkeen.

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

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

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

Alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten Dovequa-hoito on aloitettava vähintään 5 päivää kestäneen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Lasten ja nuorten annos lasketaan painon perusteella.

- Paino 30–50 kg:  
Suositeltu annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.
- Paino 50 kg tai enemmän:  
Suositeltu annos on 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.
- Potilaiden, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, on käytettävä sellaisia vaihtoehtoisia valmisteita, joita on saatavana rakeina oraalisuspensiota varten.

Lapsen painoa on seurattava ja annosta tarkistettava säännöllisesti. Näin varmistetaan, että annos pysyy terapeuttisella tasolla. Annoksen sovittaminen on tehtävä ainoastaan painon vaihteluun perustuen.

Lasten ja nuorten hoitoa on jatkettava vähintään 3 kuukauden ajan. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 12 kuukauden ajan, mikäli se on kliinisesti tarpeellista. Tietoa, joka tukisi annoksen pienentämistä 6 kuukauden hoidon jälkeen, ei ole saatavilla lapsista. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 3 kuukauden jälkeen on arvioitava yksilöllisesti, ja tromboosin uusiutumiseriskistä ja vastaavasti mahdollisten verenvuotojen riskistä on punnittava.

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

#### *Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista (VKA) Dovequa-valmisteeseen*

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy:  
VKA-hoito keskeytetään ja Dovequa-hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on  $\leq 3,0$ .
- SLT:n ja KE:n hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aikuisilla sekä VTE:n hoito ja sen uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla:  
VKA-hoito keskeytetään ja Dovequa-hoito aloitetaan, kun INR on  $\leq 2,5$ .

Kun potilaat siirtyvät VKA-hoidosta Dovequa-hoitoon, INR-arvot nousevat virheellisesti Dovequa-valmisteen ottamisen jälkeen. INR-arvoa ei pidä käyttää, koska se ei ole validi Dovequa-valmisteen antikoagulaatiivisen vaikutuksen mittaamiseen (ks. kohta 4.5).

#### *Siirtyminen Dovequa-valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)*

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

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

#### *Pediatriiset potilaat:*

Dovequa-hoidosta VKA-hoitoon siirtyvien lasten on jatkettava Dovequa-valmisteen ottamista 48 tunnin ajan ensimmäisen VKA-annoksen jälkeen. Kun valmisteita on käytetty samanaikaisesti 2 päivän ajan, INR-arvo on tarkistettava ennen seuraavaa hoito-ohjelman mukaista Dovequa-annosta. Dovequa-valmisteen ja VKA:n samanaikaisen käytön jatkamista suositellaan, kunnes INR-arvo on  $\geq 2,0$ . Kun Dovequa-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. yllä ja kohta 4.5).

#### *Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Dovequa-valmisteeseen*

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö on lopetettava ja Dovequa-valmisteen käyttö aloitettava 0–2 tuntia ennen lopetettavan parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyylisen hepariinin) seuraavaa suunniteltua annosteluajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annetun fraktioimattoman hepariinin) keskeyttämisaikana.

#### *Siirtyminen Dovequa-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin*

Keskeytä Dovequa-hoito ja anna parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos sinä ajankohtana, kun seuraava Dovequa-annos otettaisiin.

## *Erityisryhmät*

### Munuaisten vajaatoiminta

#### Aikuiset:

Suppeat kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittavat, että tässä potilasryhmässä plasman rivaroksabaanin pitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Siksi Dovequa-valmistetta on käytettävä harkiten näille potilaille. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) tai vaikeaa (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 on hoidettava 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).

#### Pediatriset potilaat:

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

### Maksan vajaatoiminta

Dovequa on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski, mukaan lukien Child–Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

### Iäkkäät potilaat

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

### Paino

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

Pediatristen potilaiden annos määräytyy painon perusteella.

### Sukupuoli

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

### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Dovequa-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa. Jos rytminsiirrossa hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Dovequa-hoito on aloitettava vähintään 4 tuntia ennen rytminsiirtoa, jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Ennen rytminsiirtoa on aina varmistettava, että potilas on käyttänyt Dovequa-tabletteja annettujen ohjeiden

mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet suositukset.

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

Saatavilla on rajallisesti näyttöä pienennetyn 15 mg:n Dovequa-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).

#### Pediatriset potilaat

Dovequa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä.

Tietoja ei ole saatavilla. Siksi tämän valmisteen käyttöä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei suositella muissa käyttöaiheissa kuin VTE:n hoidossa ja VTE:n uusiutumisen ehkäisyssä.

#### Antotapa

##### Aikuiset

Dovequa on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

##### Tablettien murskaaminen

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

Murskattu tabletti voidaan myös antaa mahaletkun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

##### Lapset ja nuoret, joiden paino on 30–50 kg

Dovequa on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Potilasta on kehoitettava nielaisemaan tabletti nesteen kanssa. Se on lisäksi otettava ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit on otettava noin 24 tunnin välein.

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

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

##### Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, on käytettävä vastaavien valmisteiden rakeita oraalisuspensiota varten. Jos oraalisuspensiota ei ole välittömästi saatavilla ja potilaalle määrätty annos on 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania, se voidaan antaa murskaamalla 15 mg:n tai 20 mg:n tabletti ja sekoittamalla se veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta.

Murskattu tabletti voidaan antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

### **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 huomattava riski. Näitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio; äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus; äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven

laskimonlaajentumat; valtimo-laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranieteksilatti, 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 Dovequa-valmistetta käytettäessä potilaita on seurattava verenvuodon mahdollisten merkkien havaitsemiseksi. Dovequa-valmistetta suositellaan käytettäväksi varoen tilanteissa, joissa verenvuotoriski on tavallista suurempi. Jos potilaalla ilmenee vaikea verenvuoto, valmisteen käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsa- ja sukupuolielinten alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan tarpeen mukaan 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 on hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

##### Pediatriset potilaat

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla aikuispotilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa nousta merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Dovequa-valmistetta on käytettävä 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). Dovequa-valmistetta on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

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

#### Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Dovequa-valmisteen 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:n ja P-gp:n estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat nostaa rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävästi (keskimäärin 2,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID:t), asetyylisalisyylihapolla tai trombosyyttiaggregaation estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeillä) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeillä). Potilaille, joilla on haavaisen gastrointestinaalisairauden riski, voidaan harkita asianmukaista ennaltaehkäisevää hoitoa (ks. kohta 4.5).

#### Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

#### Syöpäpotilaat

Potilailla, joilla on pahanlaatuinen sairaus, voi samanaikaisesti olla suurempi verenvuotojen ja verisuonitukosten riski. Aktiivista syöpää sairastavien potilaiden antitromboottisen hoidon hyötyä ja verenvuotoriskiä on punnittava yksilöllisesti riippuen kasvaimen sijainnista, antineoplastisesta hoidosta ja sairauden vaiheesta. Maha-suolikanavassa tai virtsa- ja sukupuolielinten alueella sijaitseviin tuumoreihin on liittynyt lisääntynyt verenvuotoriski rivaroksabaanin hoidon aikana. Rivaroksabaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on pahanlaatuisia kasvaimia, joiden vuotoriski on suuri (ks. kohta 4.3).

#### Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

#### Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

#### 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 keuhkoembolektomia

Dovequa-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 Dovequa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tällaisissa kliinisissä tilanteissa.

#### Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalilehmatooman riski käytettäessä neuraksiaalista puudutusta (spinaali-/epiduraalipuudutusta) tai spinaali-/epiduraalipunktiota. Näiden tapahtumien riskiä saattaa lisätä postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrien käyttö tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. Riskiä voi myös lisätä traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen selkäydinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. 15 mg:n rivaroksabaaniannosten käytöstä tällaisissa tilanteissa ei ole kliinisiä kokemuksia.

Neuraksiaalisen (epiduraalisen/spinaalisen) puudutuksen 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, ja sitä ja diagnostisen toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava. Yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella epiduraalikatetri tulisi poistaa vasta, kun rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 2 x puoliintumisaika eli vähintään 18 tuntia nuorilla aikuispotilailla ja 26 tuntia iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos voidaan antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa on lykättävä 24 tuntia.

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

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

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, Dovequa 20 mg -tablettien käyttö on keskeytettävä, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliniseen harkintaan perustuen.

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

Dovequa on aloitettava 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 oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.



Rivaroksabaanin käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan vaikeaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

#### Tietoja apuaineista

Dovequa 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**

Yhteisvaikutusten laajuudesta pediatriassa potilailla ei ole tietoa. Seuraavassa annetut, aikuisia koskevat yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatrien potilaiden kohdalla.

#### 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 Dovequa-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 merkittävä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4.)

CYP3A4:ää ja P-gp:tä kohtalaisesti estävä erytromysiini (500 mg kolmesti päivässä) nosti rivaroksabaanin keskimääräiset AUC- ja  $C_{max}$ -arvot 1,3-kertaisiksi. Yhteisvaikutus erytromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkittävä suuren riskin potilaille.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla erytromysiini (500 mg kolmesti päivässä) nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,8-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla erytromysiini nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 2,0-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Erytromysiini suurentaa munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään 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 merkittävä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4.)

Rivaroksabaanin ja dronedaronin yhteiskäyttöä on vältettävä, koska kliinistä tietoa yhteiskäytöstä dronedaronin kanssa on rajoitetusti.

### Hyytymisenestolääkkeet

Kun enoksapariiniä (40 mg:n kerta-annos) annettiin yhdessä rivaroksabaanin (10 mg:n kerta-annos) kanssa, havaittiin additiivinen vaikutus antifaktori Xa -aktiivisuuteen, mutta ei muita vaikutuksia verenhytytymistutkimuksiin (PT, aPTT). Enoksapariini ei vaikuttanut rivaroksabaanin farmakokinetiikkaan.

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyytymisenestolääkkeillä (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 kliinisesti relevanttien muiden kuin 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 siirtymäjakson aikana, antifaktori Xa -aktiivisuutta, PiCT:tä ja Heptestiä voidaan käyttää, sillä varfariini ei vaikuttanut näihin testeihin. Neljäntenä päivänä viimeisen varfariiniannoksen jälkeen kaikki testit (mukaan lukien PT, aPTT, tekijä Xa -aktiivisuuden estäminen ja ETP) heijastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta.

Jos siirtymäjakson aikana halutaan testata varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C<sub>trough</sub>-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 indusoijien (esim. fenytioiniin, karbamatsepiiniin, fenobarbitaalin tai mäkikuismauutteen [*Hypericum perforatum*]) saattaa myös pienentää rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien antamista samanaikaisesti pitää 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) tai 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 vaikutusmekanismin mukainen (ks. kohta 5.1).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemistä rivaroksabaanin hoidon aikana.

#### Imetys

Dovequa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Dovequa on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta.

#### Hedelmällisyys

Rivaroksabaanilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, joissa olisi arvioitu vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen. Tutkimuksissa uros- ja naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Dovequa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtyily (esiintyvyys: melko harvinainen) ja huimauksen (esiintyvyys: yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rivaroksabaanin turvallisuutta on arvioitu 13:ssa vaiheen III avaintutkimuksessa (ks. taulukko 1).

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

#### **Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja suurin hoidon kesto aikuisille ja lapsille tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa**

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Potilaiden lukumäärä*</b>	<b>Kokonaisvuorokausiannos</b>	<b>Suurin hoidon kesto</b>
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon keستettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	Samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa	42 kuukautta

\* Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

\*\* Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

### Taulukko 2: Verenvuoto-\* ja anemiatapahtumien ilmaantuvuus rivaroksabaanille altistuneilla potilailla kaikissa päätökseen saatetuissa, aikuisilla ja lapsilla tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elekttiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n ja KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista

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

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

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

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

# Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

#### Luetelo hättävaikeuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla Dovequa-valmisteen yhteydessä raportoitujen hättävaikeusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmäluokan (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

### **Taulukko 3: Kaikki hättävaikeudet, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen\* sekä pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheeseen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheeseen III tutkimuksessa**

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

<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunteaton</b>
<b>Hermosto</b>				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtäminen			
<b>Silmät</b>				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
<b>Sydän</b>				
	Takykardia			
<b>Verisuonisto</b>				
Hypotensio, hematooma				
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus <sup>A</sup> , ripuli, oksentelu <sup>A</sup>	Suun kuivuminen			
<b>Maksa ja sappi</b>				
Transaminaasi-pitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisen fosfataasin <sup>A</sup> , GGT:n <sup>A</sup> pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				
Raajakipu <sup>A</sup>	Hemartroosi	Lihaverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihassaitio-oireyhtymä
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>				
Urogenitaali-kanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia <sup>B</sup> ), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniini-pitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
Kuume <sup>A</sup> , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema <sup>A</sup>		
<b>Tutkimukset</b>				
	LDH:n <sup>A</sup> , lipaasin <sup>A</sup> , amylaasin <sup>A</sup> pitoisuuden suureneminen			
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaveren-vuoto), kontuusio, haavaerite <sup>A</sup>		Vaskulaarinen pseudo-aneurysma <sup>C</sup>		

A: Havaittu VTE:n ehkäisevässä hoidossa 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 sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä).

\* Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta asetettu valikoiva haittatapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyyseissä haittavaikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia haittavaikutuksia havaittu.

#### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen Dovequa-valmisteen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Löydökset, oireet ja vaikeusaste (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 anemiamia 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 vaikea valtimoperäinen hypertensio, joka ei ole hoitotasapainossa, ja/tai jotka saavat samanaikaista hoitoa 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 vaikea-asteisen verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä, tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu Dovequa-valmisteen yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan tilaa.

### Pediatriset potilaat

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

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahdesta vaiheen II ja yhdestä vaiheen III avoimesta aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatria potilaita, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen. Turvallisuuslöydökset olivat yleensä samankaltaisia rivaroksabaania ja vertailuvalmistetta saaneilla potilailla eri pediatria ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanihoitoa saaneilla 412 lapsella ja nuorella oli samankaltainen kuin aikuisilla ja yhdenmukainen ikään perustuvissa alaryhmissä, joskin potilaiden pieni määrä asettaa arvioinnille rajoituksia.

Pediatrisilla potilailla päänsärkyä (hyvin yleinen, 16,7 %), kuumetta (hyvin yleinen, 11,7 %), nenäverenvuotoa (hyvin yleinen, 11,2 %), oksentelua (hyvin yleinen, 10,7 %), takykardiaa (yleinen, 1,5 %), bilirubiiniarvon nousua (yleinen, 1,5 %) ja konjugoituneen bilirubiiniarvon nousua (tuntematon, 0,7 %) raportoitiin useammin kuin aikuisilla. Kuten aikuisilla, menorragiaa todettiin 6,6 %:lla (yleinen) tytöistä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Trombositopeniaa on todettu aikuisilla valmisteen markkinoilletulon jälkeen, ja se oli yleistä (4,6 %) pediatria potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatrisilla potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Aikuisilla harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1 960 mg:aan saakka on raportoitu.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Lapsista on saatavilla vain vähän tietoja. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus aikuisilla ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä. Supratherapeuttisia annoksia koskevaa tietoa ei kuitenkaan ole saatavilla lapsista.



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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

#### Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa on lykättävä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5–13 tuntia aikuisilla. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (ks. kohta 5.2). Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vaikeassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, on käytettävä tarpeen mukaan.

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

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan rivaroksabaanin veren hyytymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla aikuisilla. Näiden aineiden käytöstä rivaroksabaania saavilla lapsilla ei ole kokemusta. Systemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiinin) 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, ATC-koodi: 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 määrittämisessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla voidaan saada erilaisia tuloksia. PT on luettava 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 persenttiilit 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 tuntia 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 protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC:n) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

Myös aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen määrittämiseen. Rutiininomainen hyytymisarvojen tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanin hoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

PT- (Neoplastin-reagenssi), aPTT- ja anti-Xa-määritykset (kalibroitu kvantitatiivinen testi) korreloivat hyvin plasmapitoisuuksien kanssa lapsilla. Anti-Xa:n ja plasmapitoisuuksien välinen korrelaatio on lineaarinen, ja sen kulmakerroin on lähellä yhtä. Yksilöllisiä poikkeamia eli suurempia tai pienempiä anti-Xa-arvoja suhteessa vastaaviin plasmapitoisuuksiin saattaa esiintyä. Hyytymisarvojen rutiiniseuranta ei ole tarpeen kliinisen rivaroksabaanin hoidon aikana. Rivaroksabaanipitoisuudet voidaan kuitenkin mitata kalibroidulla kvantitatiivisella antifaktori Xa -testillä (mikrog/l), mikäli se on kliinisesti aiheellista (ks. lapsilla todettujen plasman rivaroksabaanipitoisuuksien vaihteluvälit kohdan 5.2 taulukosta 13). Alempaa määritysrajaa on käytettävä, kun anti-Xa-testiä käytetään plasman rivaroksabaanipitoisuuksien mittaamiseen lapsilla. Tehon tai turvallisuustapahtumien kynnyksarvoja ei ole vahvistettu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Kaksoissokkoutetussa ROCKET AF -avaintutkimuksessa 14 264 potilasta 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 amiodaronilla.

Rivaroksabaani ei ollut tilastollisesti huonompi (non-inferiority) varfariiniin verrattuna ensisijaisen yhdistelmäpäättötapahtuman, 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 %:n CI, 0,66–0,96; P < 0,001 non-inferiority). Kaikkien randomoitujen potilaiden ITT-analyysissä ensisijaisia päätetapahtumia todettiin 269 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (2,12 % vuodessa) ja 306 potilaalla varfariiniryhmässä (2,42 % vuodessa) (HR 0,88; 95 %:n CI, 0,74–1,03; P < 0,001 non-inferiority; P = 0,117 superiority). Tulokset hierarkisessa järjestyksessä testatuista toissijaisista päätetapahtumista ITT-analyysissä 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 %:n CI, 0,49–1,12).

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

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

Tutkimuspopulaatio	Tehon ITT analyysi potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä		
	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)  Tapahtumien määrä (/100 potilas vuotta)	Varfariini INR-kohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0– 3,0)  Tapahtumien määrä (/100 potilas vuotta)	Riskisuhde (95 %:n CI) p-arvo (superiority-testi)
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**

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä <sup>a)</sup>		
	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaisista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)	Varfariini INR-kohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0-3,0)	Riskisuhde (95 %-n CI) p-arvo
	Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	
Merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Merkittävät 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
Hemoglobiini- pitoisuuden 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
Kliinisesti relevantit muut kuin 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, lääkeshoidon 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 merkittävä verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6 704 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä. XANTUS-tutkimuksessa CHADS2-pistemäärä oli keskimäärin 1,9 ja HAS-BLED-pistemäärä oli keskimäärin 2,0 verrattuna ROCKET AF -tutkimuksen keskimääräisiin CHADS2- ja HAS-BLED -pisteisiin, jotka olivat 3,5 ja 2,8. Merkittäviä 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.

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

#### *Potilaat, joille tehdään rytminsiirto*

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, avoimeen, eksploratiiviseen monikeskustutkimukseen, jossa päätetapahtumien arviointi oli sokkoutettu (X-VERT), osallistui 1 504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-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 kardiovaskulaarisista johtuva kuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) VKA-ryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 %:n CI 0,15–1,73; muokattu ITT-joukko). Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma (merkittävä verenvuoto) ilmeni 6 potilaalla (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 988) ja 4 potilaalla (0,8 %) VKA-ryhmässä (n = 499; riskisuhde 0,76; 95 %:n 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 2 124 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 kokonaihoitoaika 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 kreatiinipuhdistuma oli 30–49 ml/min) yhdistettynä P2Y12:n estäjään. Ryhmä 2 sai rivaroksabaania 2,5 mg kahdesti päivässä yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopidogreelia [tai vaihtoehtoinen P2Y12:n estäjä]) ja pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo 1,6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg kreatiinipuhdistuman ollessa 30–49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon. Ryhmä 3 sai annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen 1,6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli kliinisesti relevantti 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 relevanttien 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 potilasjoukossa (mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat) on rajallisesti tietoa.

#### SLT:n ja 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 antagonistihoidon, 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:tä tai KE:aa sairastavalla potilaalla. Lisähoidon kesto oli tutkimuslääkärin tekemästä kliinisestä arvioinnista riippuen toiset 6–12 kuukautta potilailla, jotka olivat jo saaneet 6–12 kuukauden laskimotukoksen hoidon. Kerran päivässä annettua rivaroksabaani 20 mg -valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen. Einstein DVT-, PE- ja Extension -tutkimuksissa käytettiin samoja ennalta määritettyjä ensisijaisia ja toissijaisia tehon päätetapahtumia. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai fataalin tai ei-fataalin KE:n yhdistelmäksi. 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 antikoagulanttihoidon. 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 päätetapahtuma oli oireinen uusiutuva VTE, joka määriteltiin uusiutuvan SLT:n tai fataalin tai ei-fataalin KE:n yhdistelmäksi.

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 merkittävät 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 ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) (arvioituna samankokoisissa 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**

Tutkimuspopulaatio	3 449 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos	
Hoitoannos ja hoidon kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 718
Oireinen uusiutuva VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Oireinen uusiutuva KE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Oireinen uusiutuva SLT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Oireinen KE ja SLT	1 (0,1 %)	0
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 määritellyn 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 merkittävät verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ([95 %:n CI: 0,633–1,139], nimellinen p-arvo p = 0,275). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3, 6 ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) (arvioituna samankokoisissa kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä (p = 0,082 interaktiolla). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 %:n CI: 0,277–1,484).

Turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli hiukan pienempi rivaroksabaaniryhmässä (10,3 % (249/2412)) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (11,4 % (274/2405)). Turvallisuuden toissijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli pienempi rivaroksabaaniryhmässä (1,1 % [26/2 412]) kuin enoksapariini/VKA-hoitoryhmässä (2,2 % [52/2 405]); riskisuhde oli 0,493 (95 % CI: 0,308–0,789).

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

<b>Tutkimuspopulaatio</b>	<b>4 832 potilasta, joilla on oireinen akuutti keuhkoembolia</b>	
<b>Hoidoannos ja hoidon kesto</b>	<b>Rivaroksabaani<sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419</b>	<b>Enoksapariini/VKA<sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413</b>
Oireinen uusiutuva VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva KE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Oireinen uusiutuva SLT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Oireinen KE ja SLT	0	2 ( $< 0,1$ %)
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 määriteltyyn riskisuhteeseen 2,0 saakka); riskisuhde: 1,123 (0,749–1,684)

Einstein DVT- ja Einstein PE -tutkimusten tuloksista tehtiin etukäteen määritelty yhdistetty analyysi (ks. taulukko 8).

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

<b>Tutkimuspopulaatio</b>	<b>8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia</b>	
<b>Hoidoannos ja hoidon kesto</b>	<b>Rivaroksabaani<sup>a)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150</b>	<b>Enoksapariini/VKA<sup>b)</sup> 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131</b>
Oireinen uusiutuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 ( $< 0,1$ %)	2 ( $< 0,1$ %)
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 päätapahtuma ja merkittävät verenvuodot) riskisuhde oli 0,771 ((95 %:n 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 päätapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätapahtumien (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 hoidon kesto	Rivaroksabaani <sup>a)</sup> 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen uusiutuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fataali 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 asetyyilisisylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätapahtuma (merkittävät verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat rivaroksabaani 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asetyyilisisylihappoon.

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

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N = 1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N = 1 127	Asetyyilisisyli- happo 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 %)

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N = 1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N = 1 127	Asetyylisalisyyli- happo 100 mg kerran päivässä N = 1 131
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 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) <sup>+</sup>	17 (1,5 %) <sup>++</sup>	53 (4,7 %)

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

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

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, merkittävä verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5 142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT).

Merkittävän 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 propensiteettipisteityksen avulla. Tästä huolimatta jäännösekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakiodut riskisuhteet olivat seuraavat kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: merkittävä verenvuoto 0,77 (95 %:n CI 0,40–1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 %:n CI 0,54–1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 %:n CI 0,24–1,07).

Nämä todellisissa hoitotilanteissa saadut tulokset ovat yhtenevät tässä käyttöaiheessa tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä non-interventionaalisessa tutkimuksessa, johon osallistui yli 40 000 syöpää sairastamatonta potilasta neljässä maassa, rivaroksabaania määrättiin syvän laskimotukoksen ja keuhkoemبولian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoittoa vaativien oireita aiheuttavien tai kliinisesti todettujen laskimotromboemبولisten/tromboemبولisten tapahtumien määrä sataa potilasvuotta kohti vaihteli 0,64 tapahtumasta (95 %:n luottamusväli 0,40–0,97) Isossa-Britanniassa 2,30 tapahtumaan (95 %:n luottamusväli 2,11–2,51) Saksassa. Sairaalahoittoon johtaneiden verenvuototapahtumien määrä oli sataa potilasvuotta kohti 0,31 kallon sisäistä

verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

### Pediatriset potilaat

#### VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla

Yhteensä 727:ää lasta, joilla oli vahvistettu akuutti VTE ja joista 528 sai rivaroksabaania, tutkittiin kuudessa avoimessa pediatriassa monikeskustutkimuksessa. Kehon painoon perustuva annostelu potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen, sai aikaan samankaltaisen rivaroksabaanialistuksen kuin vaiheen III tutkimuksessa oli vahvistettu aikuisilla SLT-potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).

Vaiheen III EINSTEIN Junior -tutkimus oli avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu kliininen monikeskustutkimus 500 pediatrisella potilaalla (ikä vaihteli vastasyntyneestä < 18 vuoteen), joilla oli vahvistettu akuutti VTE. Tutkimukseen osallistui 276 iältään 12 – < 18-vuotiasta lasta, 101 iältään 6 – < 12-vuotiasta lasta, 69 iältään 2 – < 6-vuotiasta lasta ja 54 iältään < 2-vuotiasta lasta.

Indeksi-VTE luokiteltiin joko keskuslaskimokatetriin liittyväksi VTE:ksi (CVC-VTE; 90/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 37/165 potilasta verrokkiryhmässä), aivolaskimo- ja sinustromboosiksi (CVST; 74/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 43/165 potilasta verrokkiryhmässä) tai muiksi VTE-tapahtumiksi, joihin kuuluivat myös SLT ja KE (ei-CVC-VTE; 171/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 85/165 potilasta verrokkiryhmässä). Yleisin indeksitromboosin muoto oli 12 – < 18-vuotiailla lapsilla ei-CVC-VTE, jota esiintyi 211 lapsella (76,4 %), 6 – < 12-vuotiailla lapsilla ja 2 – < 6-vuotiailla lapsilla CVST, jota esiintyi 48 lapsella (47,5 %) ja vastaavasti 35 lapsella (50,7 %), sekä < 2-vuotiailla lapsilla CVC-VTE, jota esiintyi 37 lapsella (68,5 %). Rivaroksabaaniryhmässä ei ollut yhtään < 6 kuukauden ikäistä lasta, jolla oli CVST. 22:lla niistä potilaista, joilla oli CVST, oli keskushermostoinfektio (13 potilasta rivaroksabaaniryhmässä ja 9 potilasta verrokkiryhmässä).

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

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

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireinen uusiutuva VTE. Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli merkittävän verenvuodon ja kliinisesti relevantin muun kuin merkittävän verenvuodon (CRNMB) yhdistelmä. Hoitoryhmien suhteen sokkoutettu riippumaton toimikunta arvioi kaikki teho- ja turvallisuustulokset keskitetysti. Teho- ja turvallisuustulokset esitetään alla olevissa taulukoissa 11 ja 12.

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

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

**Taulukko 11: Tehotulokset päätutkimuksen hoitajakson lopussa**

Tapahtuma	Rivaroksabaani N = 335*	Vertailuvalmiste N = 165*
Uusiutuva VTE (ensisijainen tehon päätetapahtuma)	4 (1,2 %, 95 %:n CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 %:n CI 1,2 % – 6,6 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + tilan oireeton paheneminen uusintakuvauksessa	5 (1,5 %, 95 %:n CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 %:n CI 1,6 % – 7,6 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + tilan oireeton paheneminen + ei muutosta uusintakuvauksessa	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 %:n CI 7,3 % – 17,4 %)
Tilan normalisoituminen uusintakuvauksessa	128 (38,2 %, 95 %:n CI 33,0 % – 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 %:n CI 19,8 % – 33,0 %)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	4 (1,2 %, 95 %:n CI 0,4 % – 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 %:n CI 2,0 % – 8,4 %)
Fataali tai ei-fataali keuhkoembolia	1 (0,3 %, 95 %:n CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 %:n CI 0,0 % – 3,1 %)

\* FAS = koko analysoitava populaatio, kaikki satunnaistetut lapset

**Taulukko 12: Turvallisuustulokset päätutkimuksen hoitajakson lopussa**

	Rivaroksabaani N = 329*	Vertailuvalmiste N = 162*
Yhdistetty: merkittävä verenvuoto + kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto (ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % – 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % – 5,3 %)
Merkittävä verenvuoto	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % – 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % – 4,3 %)
Mitkä tahansa hoidon aikana ilmenneet verenvuodot	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

\* SAF = turvallisuusanalyysissä käytetty populaatio; kaikki satunnaistetut lapset, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä

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

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-ainereaktiota 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 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 %:lla ilmeni tromboembolinen tapahtuma (4 iskeemistä aivohalvausta ja 3 sepevaltimotukosta). Varfariiniryhmään satunnaistetuilla potilailla ei todettu päätapahtumia. Merkittävää verenvuotoa esiintyi neljällä (7 %) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %) varfariiniryhmän potilaalla.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaania sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä laskimotukoksen ehkäisyssä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Seuraavat tiedot perustuvat aikuisista saatuihin tietoihin.

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja 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 imetyksen 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 farmakokineetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka paastotilassa. Ravitussa tilassa rivaroksabaani 10 mg-, 15 mg- ja 20 mg -tablettien farmakokineetiikka oli suhteessa annokseen. Suurempina annoksina rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella.

Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokineetikassa on kohtalaista, ja yksilöiden välinen variaatio (CV %) on 30–40 %.

Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta maha-suolikanavassa.

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

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 pienempiin rivaroksabaaniannoksiin.

### Pediatriset potilaat

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

Rivaroksabaani 15 mg -tabletit on otettava syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Aikuisilla sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta, noin 92–95 %, ja seerumin albumiini on tärkein sitova komponentti. Jakautumistilavuus on kohtalainen, sillä  $V_{ss}$ -arvo on noin 50 litraa.

### *Pediatriset potilaat*

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Aikuisilla 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 iäkkäillä henkilöillä.

### *Pediatriset potilaat*

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

### Erityisryhmät

#### *Sukupuoli*

Aikuisilla mies- ja naispotilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa. Eksploratiivinen analyysi ei paljastanut merkittäviä eroja poikien ja tyttöjen rivaroksabaanialtistuksessa.

#### *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*

Aikuisilla erittäin pienellä tai suurella kehon painolla (< 50 kg tai > 120 kg) oli rivaroksabaanin pitoisuuteen plasmassa vain pieni vaikutus (alle 25 %). Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Lapsilla rivaroksabaanin annos määräytyy painon perusteella. Eksploratiivisessa analyysissä ali- tai ylipainon ei havaittu vaikuttavan merkittävästi lasten rivaroksabaanialtistukseen.

### *Etnisten ryhmien väliset erot*

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

Eksploraatiivinen analyysi ei paljastanut merkittäviä etnisten ryhmien välisiä eroja japanilaisten, kiinalaisten tai muiden kuin japanilaisten tai kiinalaisten aasialaisten lasten rivaroksabaanialtistuksessa verrattuna muihin pediatriisiin potilaisiin yleensä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä rivaroksabaanin farmakokinetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiin. 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 eliminoitiin vähemmän munuaisten kautta, kuten myös kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi aikuisilla munuaistoiminnan heikentymisen kanssa. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. PT:n pidentyminen lisääntyi samoin kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4.

Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ei ole.

Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

Käyttöä ei suositella potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min. Rivaroksabaania on käytettävä harkiten potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

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

### Farmakokineettiset tiedot potilailla

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

Pediatriisilla potilailla, joilla oli akuutti VTE ja joiden saamalla, painon perusteella määrättyillä rivaroksabaaniansiannoksilla saavutettiin samankaltainen altistus kuin vuorokausiansiannosta 20 mg kerran päivässä saaneilla aikuisilla SLT-potilailla, saadut näytteenottovälien geometriset keskipitoisuudet (90 %:n väli), jotka vastasivat suurin piirtein antovälin suurimpia ja pienimpiä pitoisuuksia, esitetään yhteenvetona taulukossa 13.

**Taulukko 13: Tilastollinen yhteenveto (geometrisen keskiarvo [90 %:n väli]) vakaan tilan rivaroksabaanipitoisuuksista plasmassa (mikrog/l) antoaikataulun ja iän mukaan**

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

o.d. = kerran päivässä, b.i.d. = kaksi kertaa päivässä, t.i.d. = kolme kertaa päivässä, n.c. = ei laskettu  
 Alemman määritysrajan (LLOQ) alapuolelle jäävät arvot korvattiin arvoilla 1/2 LLOQ tilastollista laskentaa varten (LLOQ = 0,5 mikrog/l).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päättepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten  $E_{max}$ -mallilla. PT:n osalta lineaarinen 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-analyyseiden 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 käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, yksittäisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, fototoksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta 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-pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittäväällä altistumistasolla.

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiiliteettiin uros- ja naarasrotilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta, joka liittyi rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita).

Kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla plasmassa havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta (implantaation jälkeinen keskenmeno, hidastunut/edistynyt luutumisen, useat vaaleat läiskät maksassa) ja yleisten epämuodostumisen lisääntynyttä ilmaantuvuutta sekä muutoksia istukassa. Rotilla tehdyssä pre- ja



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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Natriumlauryylisulfaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Hypromelloosi (E464)  
Magnesiumstearaatti (E572)

#### Kalvopäällyste (Opadry II Pink):

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli (E1521)  
Triasetiini (E1518)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### Murskatut tabletit

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

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Pahvikotelot, joissa on 14, 28, 42 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia läpinäkyvissä alumiinifolio/PVC/PVDC-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskootti ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa.

Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle.

Murskatun 15 mg:n tai 20 mg:n rivaroksabaanitabletin antamisen jälkeen on välittömästi annettava enteraalista ravintoa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42456

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.7.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dovequa 15 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 30,05 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Rosa, runda bikonvexa filmdragerade tabletter (6 mm diameter) märkta med "15" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna

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

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

##### Pediatrisk population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger från 30 kg till 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

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

Dovequa 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 Dovequa omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

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

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

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

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

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

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

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1-21) ska patienten ta Dovequa omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Dovequa 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 Dovequa omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

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

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

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg:  
en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt 50 kg eller mer:  
en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- För patienter som inte kan svälja tabletter hela ska alternativa läkemedelsformer med granulat till oral suspension användas.

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

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

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

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

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

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

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

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Dovequa till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium.

Det bör noteras att Dovequa kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

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

#### *Pediatrika patienter:*

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

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Dovequa*

För vuxna och pediatrika patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Dovequa 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 Dovequa till parenterala antikoagulantia*

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

#### *Särskilda patientgrupper*

##### Nedsatt njurfunktion

Vuxna:

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

Pediatrik population:

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

#### Nedsatt leverfunktion

Dovequa är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

#### Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### Kroppsvikt

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2).

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

#### Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

#### Patienter som genomgår konvertering

Behandling med Dovequa 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 Dovequa 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 Dovequa enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

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

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg Dovequa en gång dagligen (eller 10 mg Dovequa en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30-49 ml/min]), med tillägg av P2Y12-hämmare i högst 12 månader till

patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Dovequa för barn i åldern 0 till < 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

#### Administreringsätt

##### *Vuxna*

Dovequa används för oralt bruk.

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

##### Krossning av tabletter

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

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

##### *Barn och ungdomar som väger 30 kg till 50 kg*

Dovequa används för oralt bruk.

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

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

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tabletdosen i mindre delar.

##### Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter ska alternativa läkemedelsformer, som granulat till oral suspension, användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg- eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

##### Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Dovequa observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Dovequa användas med försiktighet. Administrering av Dovequa 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).

##### *Pediatrik population*

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

##### Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Dovequa ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min. Användning av Dovequa hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Dovequa bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

Dovequa rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

##### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Dovequa hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP 3A4 som P-gp (se avsnitt 4.5).



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

#### Andra riskfaktorer för blödning

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

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

#### Patienter med cancer

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

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

#### Patienter med hjärtklaffsprotos

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

#### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinfästning. 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

Dovequa 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 Dovequa 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 och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur. För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras. Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar. Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Dovequa. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

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

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Dovequa 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.

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

#### Äldre

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

#### Hudreaktioner

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

#### Information om hjälpämnen

Dovequa 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 natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

### CYP3A4- och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Dovequa 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 tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

## SSRI/SNRI

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

## Warfarin

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

## CYP3A4-inducerare

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

## Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner 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 Dovequa 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 Dovequa 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 Dovequa hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Dovequa 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**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

\* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

\*\* Från VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av 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
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5% av patienter	4,6% av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår#	0,74 per 100 patientår*** #

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

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

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

# Från VOYAGER PAD-studien

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup> , trombocytopeni			
<b>Immunsystemet</b>				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
<b>Ögon</b>				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
<b>Hjärtat</b>				
	Takykardi			
<b>Blodkärl</b>				
Hypotoni, hematom				
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>				
Epistaxis, hemoptyis			Eosinofil pneumoni	
<b>Magtarmkanalen</b>				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Lever och gallvägar</b>				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
<b>Njurar och urinvägar</b>				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantia-relaterad nefropati
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>		
<b>Undersökningar och provtagningar</b>				
	Förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup>			
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi)		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>		



Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>				

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

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

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

\* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Pediatrisk population

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

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet "Åtgärder vid blödning"). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (se produktresumén för andexanet alfa).

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

### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar hos vuxna. Halveringstiden hos barn, beräknad med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering, är kortare (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig 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 vuxna och hos barn som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. 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 dagnivå (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 dagnivå (16-36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9). Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

#### Pediatrik population

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

## Klinisk effekt och säkerhet

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

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer.

I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader.

34,9% av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4% med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

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

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

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

Studiepopulation	ITT-analys av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
	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)	Riskkvot (95% konfidensintervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158

Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

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

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

a) Säkerhetspopulation, under behandling

\* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärdet för CHADS2-poängen var 1,9 och HAS-BLED-poängen var 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2

per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår.

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

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

#### *Patienter som genomgår konvertering*

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåttutvärdering (XVERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulation) 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 kranskärslsjukdom 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 P2Y12hämmare] 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 säkerhetsmåttet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7%), 117 (16,6%) respektive 167 (24,0%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95% KI 0,47-0,76; p<0,001, respektive HR 0,63; 95% KI 0,50-0,80; p<0,001). Det sekundära effektmåttet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9%), 36 (5,1%) respektive 36 (5,2%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent. Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

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

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

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas 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 <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1%)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Allvarlig blödning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

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

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

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visade 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 säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3% (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4% (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2% (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95% konfidensintervall: 0,308-0,789).



**Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE**

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

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

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

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiority visade 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 lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Allvarlig blödning	40 (1,0%)	72 (1,7%)

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

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

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visade 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 säkerhetsmålet (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 säkerhetsmålet (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 <sup>a)</sup> 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 säkerhetsmålet (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%)

<b>Studiepopulation</b>	<b>3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism</b>		
<b>Behandlingsdos</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen</b> N=1 107	<b>Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen</b> N=1 127	<b>Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen</b> N=1 131
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.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTEhändelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95% KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95% KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95% KI

0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95% KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95% KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95% KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

### Pediatrik population

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

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

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktivt kontrollerad, oblindad klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till <18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till <18 år, 101 barn i åldern 6 till <12 år, 69 barn i åldern 2 till <6 år och 54 barn i åldern <2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen) och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venös trombos hos barn i åldern 12 till <18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4%); hos barn åldern 6 till <12 år och i åldern 2 till <6 år var CVST hos 48 (47,5%) respektive 35 (50,7%) och hos barn i åldern <2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5%). Det ingick inga barn <6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxabangruppen och 9 i jämförelsegruppen). VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6%) barn.

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

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

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

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

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

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

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

	Rivaroxaban N=329*	Jämförelseläkemedel N=162*
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0%, 95% KI 1,6%-5,5%)	3 (1,9%, 95% KI 0,5%-5,3%)
Allvarlig blödning	0 (0,0%, 95% KI 0,0% 1,1%)	2 (1,2%, 95% KI 0,2%-4,3%)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2%)	45 (27,8%)

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

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

#### Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Studien avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12% av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större

blödningar uppträdde hos 4 patienter (7%) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3%) i warfarin-gruppen.

### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

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

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

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När 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 nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via 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.

### *Pediatrik population*

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat. Rivaroxaban 15 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

### Distribution

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

### *Pediatrik population*

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

### Metabolism och eliminering

Hos vuxna undergår ca två tredjedelar av tillförd dos rivaroxaban metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinodelen 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.

### *Pediatrik population*

Inga metabolismsdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Elimination beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till <18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-<2 år och yngre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

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

#### *Äldre*

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

#### *Olika viktgrupper*

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

### *Interetniska skillnader*

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

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte.

Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min (se avsnitt 4.4). Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 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.

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



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

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

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

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer för barn och ungdomar upp till 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, 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.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Natriumlaurilsulfat

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hypromellos (E464)

Magnesiumstearat (E572)

#### Tablettdragering (Opadry II Pink)

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Laktosmonohydrat

Makrogol (E1521)

Triacetin (E1518)

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, svart (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Krossade tabletter

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparent aluminium/PVC/PVDC folieblister i kartonger med 14, 28, 42 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta

kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxabantablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24 PPT3  
Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42456

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.7.2024