

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,90 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä "IL4" eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on 2,5 mg kaksi kertaa päivässä.

- Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

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

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

Rivaroksabaanihoito tulee aloittaa mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin jälkeen (mukaan lukien revaskularisaatiotoimenpiteet), kuitenkin aikaisintaan 24 tuntia sairaalaan tulon jälkeen hetkellä, jolloin parenteraalinen antikoagulaatiohoito tavallisesti lopetettaisiin.

- Sepel-/ääreisvaltimotauti

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

Oireisen ääreisvaltimotaudin takia onnistuneesti tehdyn alaraajan revaskularisaatiotoimenpiteen (kirurgisen tai endovaskulaarisen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien) jälkeen hoidon saa aloittaa vasta, kun hemostaasi on saavutettu (ks. kohta 5.1).

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

- *Akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sepel-/ääreisvaltimotauti*

Samanaikainen antitromboottinen hoito

Jos potilas tarvitsee akuutin tromboottisen tapahtuman tai verisuonitoimenpiteen yhteydessä kaksinkertaista antitromboottista hoitoa, Rivaroxaban Accord -valmisteen 2,5 mg kahdesti päivässä -hoidon jatkamista on arvioitava uudelleen tromboottisen tapahtuman tai verisuonitoimenpiteen sekä antitromboottisen hoito-ohjelman mukaan.

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdessä kaksinkertaisen antitromboottisen hoidon kanssa, on tutkittu

- potilailla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus, yhdessä asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin/tiklopidiinin kanssa (ks. kohta 4.1), sekä
- potilailla, joille on äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia, yhdessä asetyylisalisyylihapon ja tarvittaessa lyhytkestoisen klopidoogreelihoitoon kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annoksen unohtuminen

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

Siirtyminen K-vitamiinien antagonisteista (VKA) rivaroksabaaniin

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

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

Antikoagulaatio saattaa olla riittämätöntä siirtymäjakson aikana, kun siirrytään rivaroksabaanihoidosta VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että rivaroksabaani saattaa suurentaa INR-arvoa.

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

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

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

Parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos annetaan, kun seuraava rivaroksabaaniannos otettaisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

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

Paino

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

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Tablettien murskaaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkitsevä verenvuoto.

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

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

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

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

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski mukaan lukien Child Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohta 5.2).

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaksi kertaa päivässä otettavan rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoidossa, jolloin rivaroksabaania on annettu yhdessä antitromboottisista lääkeaineista joko pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja klopido greelin/tiklopidiinin yhdistelmän kanssa.

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

Potilailla, joille on äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia, kaksi kertaa päivässä otettavan rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yhdessä pelkän antitromboottisen asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja lyhytkestoisen klopido greeli hoidon kanssa. Jos kaksinkertainen antitromboottinen hoito klopido greelillä on tarpeen, sen tulee olla lyhytkestoista. Pitkäkestoista kaksinkertaista antitromboottista hoitoa tulee välttää (ks. kohta 5.1).

Samanaikaista käyttöä muiden antitromboottisten lääkeaineiden, kuten prasugreelin tai tikagrelorin, kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella.

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

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

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

Useissa potilaiden alaryhmissä on tavallista suurempi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Tämän vuoksi arvioitaessa rivaroksabaanin käyttöä samanaikaisesti kaksinkertaisen antitromboottisen hoidon kanssa potilaille, joilla tiedetään olevan kohonnut verenvuotoriski, on huomioitava aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy. Lisäksi näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen

tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Potilaiden, jotka saavat rivaroksabaania ja antitromboottisia lääkkeitä, tulee saada samanaikaisesti steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä vain siinä tapauksessa, että edut ovat verenvuotoriskiä suuremmat.

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

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

- jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita ja saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidoogreelin tai tiklopidiinin kanssa. Hoidon yksilöllinen hyöty-riskiarvio on tehtävä säännöllisin väliajoin.

- joiden paino on alhainen (< 60 kg) ja jotka saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidoogreelin tai tiklopidiinin kanssa.
- Tutkimustiedot osoittavat, että sepelvaltimotautipotilaat, joilla on vaikea-asteinen, oireinen sydämen vajaatoiminta saattavat hyötyä rivaroksabaanihoidosta muita vähemmän (ks. kohta 5.1).

Syöpäpotilaat

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

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

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneet potilaat

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

Potilaat, joilla on sepel-/ääreisvaltimotauti

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

Potilaita, joille oli äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia ja joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ei tutkittu. rivaroksabaani 2,5 mg -valmisteen käyttöä on vältettävä tällaisilla potilailla, jotka saavat kaksinkertaista antitromboottista hoitoa.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski käytettäessä spinaali-/epiduraalipuudutusta tai -punktiota. Näiden tapahtumien riskiä saattaa lisätä postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrin 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. Tällaisissa tilanteissa rivaroksabaani 2,5 mg -tablettien käytöstä antitromboottisten lääkkeiden kanssa ei ole kliinisiä kokemuksia. Trombosyyttiaggregaation estäjien käyttö on lopetettava valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.2). Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa.

Annossuositukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

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

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

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

Läkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

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

Tietoja apuaineista

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisen voimakkaana CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

Hyytymisenestolääkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyytymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-lääkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

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

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

Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjaksen aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C_{trough}-vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaaniannoksesta), sillä tässä vaiheessa rivaroksabaani vaikuttaa vain minimaalisesti INR-testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusioijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti), digoksiinin (P-gp:n substraatti), atorvastatiinin (CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti) tai omepratsolin (protonipumpun estäjä) kanssa. Rivaroksabaani ei estä eikä indusoi mitään tärkeitä CYP-isoformeja, kuten CYP3A4:ää. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa ei todettu (ks. kohta 4.2).

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1 - 21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 -vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin 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 (taulukko 2) (ks. kohta 4.4 ja ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”). Yleisimmin raportoituja verenvuotoja olivat nenäverenvuoto (4,5 %) ja ruoansulatuskanavan verenvuoto (3,8 %).

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
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	0,74 / 100 potilasvuotta***

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

*** Käytössä oli valikoiva haattatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haattavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haattavaikutusten esiintymistiheydet luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilaille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatrialle potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

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

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

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

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

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

* Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta asetettu valikoiva hättätapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyysissä hättävaiikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia hättävaiikutuksia havaittu.

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen rivaroksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Merkit, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava, urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli em. määrittämiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään.

Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu sydänlihaskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista.

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

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten varalta (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5 - 13 tuntia (ks. kohta 5.2).

Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki, sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma, riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, käytetään tarpeen mukaan.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden läheisesti plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrittämisessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla

voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

Rivaroksabaanin kliininen tutkimusohjelma tässä käyttöaiheessa suunniteltiin osoittamaan rivaroksabaanin teho kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen ehkäisyssä potilailla, joilla on äskettäin ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus (ST-nousuinfarkti [STEMI], sydäninfarkti ilman ST-nousua [NSTEMI] tai epästabili angina [UA]). Keskeisessä kaksoissokkoutetussa ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksessa 15 526 potilasta jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1:1 kolmeen eri hoitoryhmään: rivaroksabaani 2,5 mg suun kautta kahdesti päivässä, 5 mg suun kautta kahdesti päivässä tai lumelääke kahdesti päivässä samanaikaisesti pelkän asetyylisalisyylihapon kanssa tai asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin (klopidogreelin tai tiklopidiinin) yhdistelmän kanssa. Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla alle 55-vuotiailla potilailla tuli olla joko diabetes mellitus tai aiemmin sairastettu sydäninfarkti. Keskimääräinen hoitoaika oli 13 kuukautta ja hoidon kesto oli yhteensä lähes 3 vuotta. Potilaista 93,2 % sai samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon ja tienopyridiinin yhdistelmää ja 6,8 % vain asetyylisalisyylihappoa. Kaksinkertaista antitromboottista lääkitystä saavista potilaista 98,8 % sai klopidogreelia, 0,9 % sai tiklopidiinia ja 0,3 % sai prasugreeliä. Potilaat saivat ensimmäisen rivaroksabaaniannoksen vähintään 24 tunnin ja enintään 7 päivän (keskiarvo 4,7 päivää) kuluttua sairaalaan tulosta, kuitenkin mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin (mukaan lukien revaskularisaatiotoimenpiteet) jälkeen hetkellä, jolloin parenteraalinen antikoagulaatiohoito tavallisesti lopetettaisiin.

Sekä annoksella 2,5 mg kahdesti päivässä että annoksella 5 mg kahdesti päivässä rivaroksabaani vähensi entisestään kardiovaskulaaristen tapahtumien määrää, kun taustalla oli normaali antitromboottinen lääkitys. Annos 2,5 mg kahdesti päivässä vähensi kuolleisuutta, ja on todisteita siitä, että pienempi annos aiheutti pienemmän verenvuotoriskin. Tämän vuoksi suositellaan annettavan 2,5 mg rivaroksabaania kahdesti päivässä samanaikaisesti vain asetyylisalisyylihapon tai asetyylisalisyylihapon ja joko klopidogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisemiseksi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen aikuisille potilaille, joiden sydämen biomarkerit ovat koholla.

Lumelääkkeeseen verrattuna rivaroksabaani vähensi merkitsevästi tehokkuuden ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman eli kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen esiintyvyyttä. Tulokseen vaikutti erityisesti kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin väheneminen. Vaikutus todettiin varhaisessa vaiheessa ja se säilyi vakaana koko hoitajakson ajan (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Myös tärkeimmän toissijaisen päätapahtuman (kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) esiintyvyys väheni merkitsevästi. Retrospektiivinen lisäanalyysi osoitti nimellisesti merkitsevän laskun stenttitromboosin esiintyvyyksissä lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4). Turvallisuuteen liittyvän tärkeimmän päätapahtuman (ei ohitusleikkaukseen liittyvä,

TIMI:n mukaan suuri verenvuoto) esiintyvyys oli rivaroksabaanihoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla (ks. taulukko 6). Esiintyvyyksluvut jakautuivat kuitenkin tasaisesti rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä koskien kuolemaan johtaneiden verenvuotojen komponentteja, laskimonsisäistä inotrooppista lääkettä vaativaa hypotensiota ja verenvuodon vaatimia kirurgisia toimenpiteitä.

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

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

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

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

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

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

* tilastollisesti parempi

** nimellisesti merkitsevä

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

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin sepelvaltimotautikohtaus ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kahdesti päivässä, N=3114 n (%) Riskisuhde (95 % CI) p-arvo^{b)}	Lumelääke N=3096 n (%)
Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Kaikki kuolemansyyt	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Sydäninfarkti	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Aivohalvaus	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttitromboosi	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

** nimellisesti merkitsevä

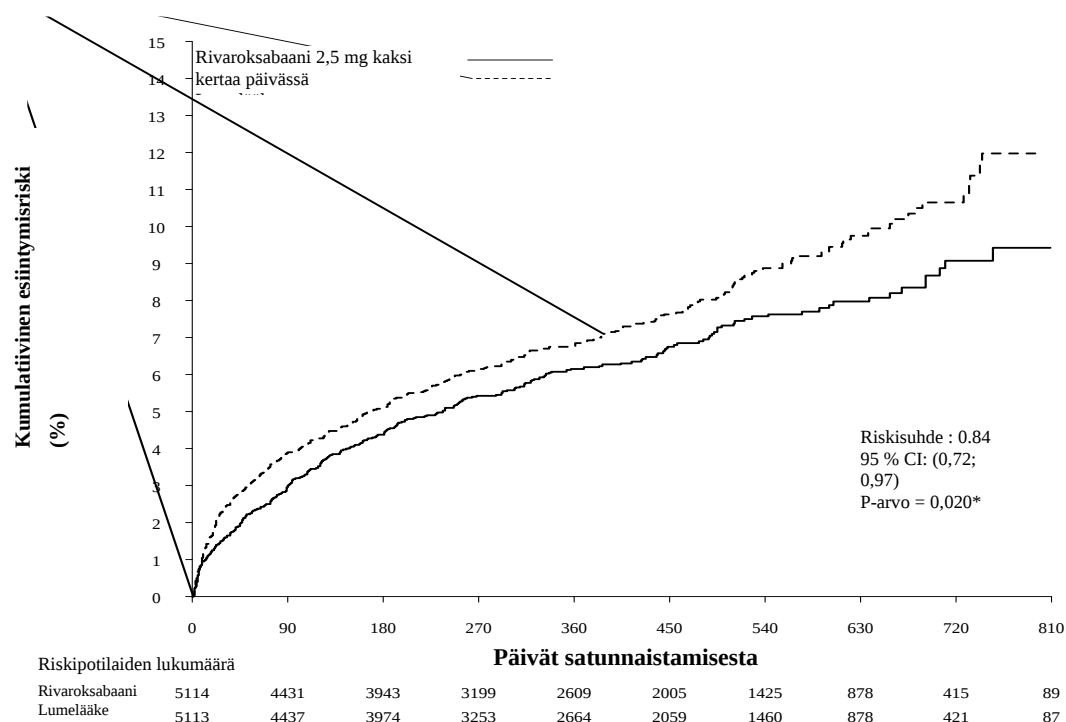
Taulukko 6: Vaiheen III ATLAS ACS 2 TIMI 51 -tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

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

a) turvallisuuspopulaatio, lääkeshoidon aikana b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

* tilastollisesti merkitsevä

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



Sepel-/ääreisvaltimotauti

Vaiheen III COMPASS-tutkimus (27 395 potilasta, 78,0 % miehiä, 22,0 % naisia) osoitti rivaroksabaanin tehon ja turvallisuuden kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman,

sydäninfarktin ja aivohalvauksen yhdistelmäpäätetapahtuman ehkäisyssä sepelvaltimotautipotilailla tai oireista ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on suuri iskeemisten tapahtumien riski. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 23 kuukautta ja pisin seuranta-aika 3,9 vuotta.

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

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

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

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

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

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

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

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

Taulukko 7: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

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

a) hoitoaikaan mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

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

* Ensisijaisen tehon päätetapahtuman alenema oli tilastollisesti korkeampi.

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

Taulukko 8: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

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

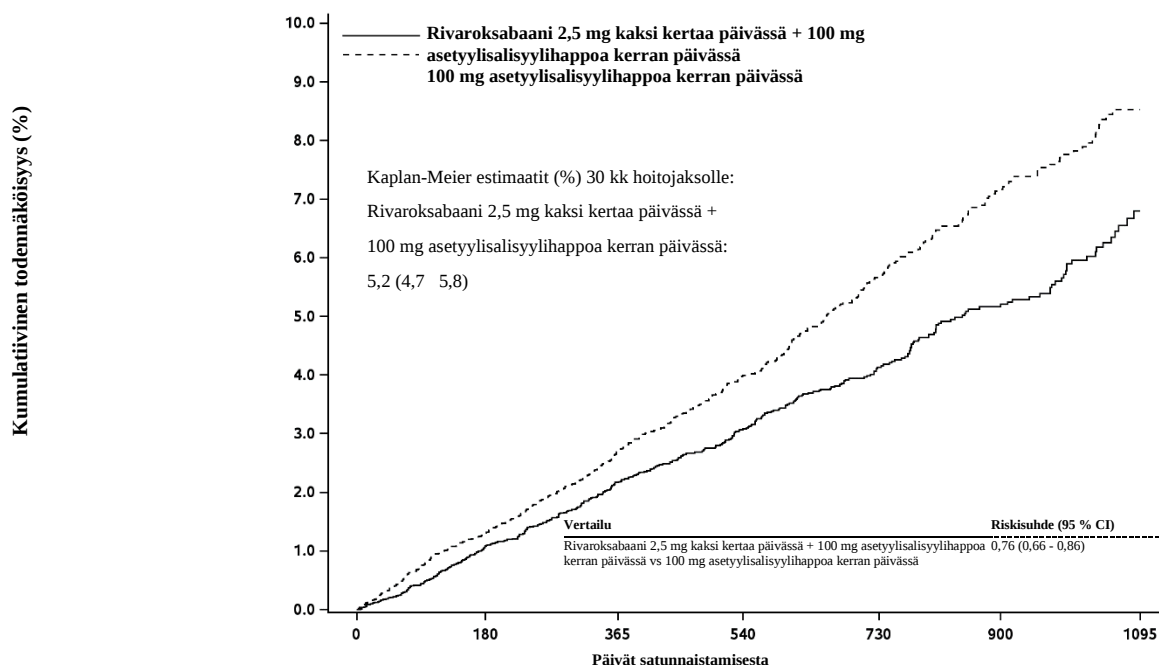
Tutkimuspopulaatio	Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä, N=9 152 n (kum. riski-%)	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N=9 126 n (kum. riski-%)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo ^{b)}
- sairaalahoitoa vaatinut verenvuoto (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä, ei uusintaleikkausta vaatinut)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- vähintään yksi yö sairaalassa	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- ei öitä sairaalassa	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Merkittävä kallonsisäinen verenvuoto	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) hoitoaikkeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

b) verrattuna asetyylisalisyylihappo 100 mg:aan; Log-Rank-testin p-arvo

CI: luottamusväli; kum. riski: kumulatiivinen esiintyvyyseriski 30 kuukauden kohdalla (Kaplan-Meier-estimaatit); ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (kansainvälinen tromboosi- ja hemostaasiseura)

Kuva 2: Aika tehon ensisijaisen päätetapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti tai kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema) ensimmäiseen tapahtumaan COMPASS-tutkimuksessa



Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä + 100 mg
asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä
100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä

Riskipotilaiden lukumäärä

9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

CI: luottamusväli

Oireisen ääreisvaltimotaudin takia äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide

VOYAGER PAD -tutkimus oli vaiheen III kaksoissokkoutettu avaintutkimus, jossa 6 564 potilasta, joille oli äskettäin tehty onnistuneesti alaraajan revaskularisaatiotoimenpide (kirurginen tai endovaskulaarinen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien) oireisen ääreisvaltimotaudin takia, satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen antitromboottista hoitoa saavaan ryhmään: rivaroksabaania 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyylisalisyylihappoa 100 mg kerran päivässä tai asetyylisalisyylihappoa 100 mg kerran päivässä. Potilaat saivat käyttää lisäksi klopidogreelia vakioannoksena kerran päivässä enintään 6 kuukauden ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa rivaroksabaanin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmän teho ja turvallisuus sydäninfarktin, iskeemisen aivohalvauksen, kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, akuutin raajan iskemian tai vaskulaarisista syistä johtuvan suuren amputaation ehkäisyssä potilailla, joille oli äskettäin tehty onnistuneesti alaraajan revaskularisaatiotoimenpide oireisen ääreisvaltimotaudin takia. Tutkimukseen otetut potilaat olivat vähintään 50-vuotiaita ja heillä oli dokumentoitu keskivaikea tai vaikea oireinen alaraajan ateroskleroottinen ääreisvaltimotauti, joka oli todennettu kaikilla seuraavilla tavoilla: kliinisesti (toiminnallisia rajoituksia), anatomisesti (kuvantamistutkimuksissa näyttöä distaalisen tai ulomman lonkkavaltimon ääreisvaltimotaudista) ja hemodynaamisesti (nilkka-olkavarsipainesuhde $[ABI] \leq 0,80$ tai varvas-olkavarsipainesuhde $[TBI] \leq 0,60$ potilailla, joille ei ollut tehty aiempia raajan revaskularisaatiotoimenpiteitä, tai $ABI \leq 0,85$ tai $TBI \leq 0,65$ potilailla, joille oli tehty aiemmin jokin raajan revaskularisaatiotoimenpide). Tutkimukseen ei otettu potilaita, jotka tarvitsivat kaksinkertaista antitromboottista hoitoa yli 6 kuukauden ajan tai mitä tahansa muuta antitromboottista hoitoa kuin asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreelia, tai oraalista antokoagulanttihoitoa, potilaita, joilla oli aiemmin ollut kallonsisäinen verenvuoto, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, eikä potilaita, joiden eGFR oli < 15 ml/min.

Seuranta kesti keskimäärin 24 kuukautta ja enintään 4,1 vuotta. Tutkimukseen otettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 67 vuotta, ja 17 % potilaista oli yli 75-vuotiaita. Mediaaniaika indeksirevaskularisaatiotoimenpiteen ja tutkimushoidon aloittamisen välillä oli kokonaispopulaatiossa 5 päivää (6 päivää kirurgisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen ja 4 päivää endovaskulaarisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien). Yhteensä 53,0 % potilaista sai taustalla lyhytkestoista klopidogreelihoitoa, jonka mediaanikesto oli 31 päivää. Tutkimussuunnitelman mukaan tutkimushoito voitiin aloittaa mahdollisimman pian mutta kuitenkin viimeistään 10 päivää onnistuneen, tutkimukseenottokriteerit täyttävän revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, kun hemostaasi oli saavutettu.

Hoito rivaroksabaanilla 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja asetyylisalisyylihapolla 100 mg kerran päivässä vähensi pelkkää asetyylisalisyylihappoa paremmin ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa eli sydäninfarkteja, iskeemisiä aivohalvauksia, kardiovaskulaarisista syistä johtuvia kuolemia, akuuttia raajan iskemiaa ja vaskulaarisista syistä johtuvia suuria amputaatioita (ks. taulukko 9). Ensisijaisen turvallisuuspäätetapahtuman eli TIMI:n mukaisten merkittävien verenvuototapahtumien yleisyys oli suurempi rivaroksabaania ja asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla, mutta kuolemaan johtaneiden verenvuotojen ja kallonsisäisten verenvuotojen yleisyys ei lisääntynyt (ks. taulukko 10).

Toissijaiset tehon päätetapahtumat testattiin ennalta määrättyssä hierarkkisessa järjestyksessä (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Vaiheen III VOYAGER PAD -tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiotoimenpide ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2.5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa N=3 286 n (kum. riski- %) ^{c)}	100 mg asetyylisalisyyliha ppoa kerran päivässä N=3 278 n (kum. riski- %) ^{c)}	Riskisuhde (95 % CI)^{d)}
Ensisijainen tehon päätetapahtuma^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)*}
- sydäninfarkti	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- iskeeminen aivohalvaus	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- kardiovaskulaarisesta syistä johtuva kuolema	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- akuutti raajan iskemia ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- vaskulaarisista syistä johtuva suuri amputaatio	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Toissijainen tehon päätetapahtuma			
Unplanned index limb revascularisation for recurrent limb ischaemia	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 ^{e)*}
Hospitalisation for a coronary or peripheral cause (either lower limb) of a thrombotic nature	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 ^{e)*}
All-cause mortality	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
VTE events	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) Hoitoaikkeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit; ICAC:n arvioima.

b) Yhdistelmä seuraavista: sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus, kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema (kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema ja tuntematon kuolemansyy), akuutti raajan iskemia ja vaskulaarisista syistä johtuva suuri amputaatio.

c) Vain analysoitavan päätetapahtuman ensimmäinen esiintymiskerta otettiin huomioon kyseisen tutkittavan tiedoissa.

d) Riskisuhde (95 % CI) perustuu Coxin suhteellisen vaaran malliin, jossa osituksen ainoana kovariaattina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopido greelin käyttöä hoidon yhteydessä.

e) Yksitahoinen p-arvo perustuu log-rank-testiin, jossa osituksen faktorina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopido greelin käyttöä hoidon yhteydessä.

f) Akuutti raajan iskemia määritellään raajaperfuusion äkilliseksi ja merkittäväksi huononemiseksi, johon joko liittyy pulssivajauksen kehittyminen tai hoitotoimenpiteen tarve (eli trombolyyisin, trombektomian tai kiireellisen revaskularisaation tarve) ja joka vaatii sairaalahoitoa.

* Tilastollisesti suurempi tehon päätetapahtuman vähenemä.

CI: luottamusväli; ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (kansainvälinen kliininen arviointilautakunta)

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiotoimenpide^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2.5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa N=3 286 n (kum. riski- %) ^{c)}	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N=3 278 n (kum. riski- %) ^{c)}	Riskisuhde (95% CI)^{d)}
Ensisijainen tehon päätetapahtuma^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043^{e)*}
- sydäninfarkti	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- iskeeminen aivohalvaus	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- kardiovaskulaarisesta syistä johtuva kuolema	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- akuutti raajan iskemia ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- vaskulaarisista syistä johtuva suuri amputaatio	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Toissijainen tehon päätetapahtuma			
Suunnittelematon indeksirajan revaskularisaatio raajan iskemian uusiutumisen takia	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Sairaalahoido sepelvaltimon tai ääreisvaltimon tromboosin takia (kumpi tahansa alaraaja)	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0.0001 ^{e)*}
Kaikki kuolemansyyt	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Laskimotromboembolia-tapahtumat	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

Taulukko 10: Vaiheen III VOYAGER PAD -tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joille oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiotoimenpide ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä, N=3 256 n (kum. riski- %) ^{b)}	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N=3 248 n (kum. riski- %) ^{b)}	Riskisuhde (95 % CI) ^{c)} p-arvo ^{d)}
TIMIn mukaiset merkittävät verenvuodot (CABG / ei-CABG)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- kuolemaan johtanut verenvuoto	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- kallonsisäinen verenvuoto	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- runsas verenvuoto, johon liittyy Hb-arvon lasku $\geq 5\text{g/dL}$ / hemaokriitin lasku $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH:n merkittävä verenvuoto	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- kuolemaan johtanut verenvuoto	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- ei kuolemaan johtanut verenvuoto kriittisessä eslimessä	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH kliinisesti relevanttia ei-merkittävä verenvuoto	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

a) Turvallisuusanalyysijoukko (kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (kansainvälinen kliininen arviointilautakunta).

b) n = tutkittavat, joilla esiintyi tapahtumia, N = tutkittavat, joita riski koski, % = $100 * n/N$, n/100 potilasvuotta = tapahtumia saaneiden tutkittavien ja kumulatiivisen riskin keston suhde.

c) Riskisuhde (95 % CI) perustuu Coxin suhteellisen vaaran malliin, jossa osituksen ainoana kovariaattina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidoogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

d) Kaksitahoinen p-arvo perustuu log-rank-testiin, jossa osituksen faktorina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidoogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

Sepelvaltimotauti, johon liittyy sydämen vajaatoiminta

COMMANDER HF -tutkimuksessa oli mukana 5 022 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta ja merkittävä sepelvaltimotauti, ja jotka olivat olleet sairaalahoidossa pahentuneen sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Potilaat satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään: rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä (N = 2 507) tai kaltaistettu lumelääke (N = 2 515). Tutkimushoidon kokonaiskeston mediaani oli 504 päivää.

Potilailla edellytettiin olleen oireinen sydämen vajaatoiminta vähintään 3 kuukauden ajan ja vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) $\leq 40\%$ tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän vuoden aikana. Lähtötilanteessa ejektiofraktion mediaani oli 34 % (kvartiilivälin pituus: 28–38 %), ja 53 %:lla tutkittavista NYHA-luokka oli III tai IV.

Tehon ensisijainen analyysi (yhdistetty päätetapahtuma, johon sisältyi kokonaiskuolleisuus, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneen ryhmän ja lumelääkettä saaneen ryhmän välillä (HR 0,94; 95 %:n luottamusväli 0,84–1,05; p = 0,270). Kokonaiskuolleisuuden osalta rivaroksabaanin ja lumelääkkeen

välillä ei ollut eroa tapahtumien lukumäärässä (tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohden 11,41 vs. 11,63; HR 0,98; 95 %:n luottamusväli: 0,87–1,10; $p = 0,743$). Sydäninfarktin osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden (rivaroksabaani vs. lumelääke) oli 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,63–1,08; $p = 0,165$), ja aivohalvauksen osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden oli 1,08 vs. 1,62 (HR 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,47–0,95; $p = 0,023$). Turvallisuutta koskeva ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (eli kuolemaan johtaneet verenvuodot tai verenvuodot kriittiseen tilaan, joihin liittyi pysyvän vammautumisen mahdollisuus) todettiin 18 (0,7 %) potilaalla 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneessa ryhmässä ja 23 (0,9 %) potilaalla lumelääkettä saaneessa ryhmässä (HR 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,43–1,49; $p = 0,484$). ISTH:n merkittävät verenvuototapahtumat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi rivaroksabaaniryhmässä verrattuna lumeryhmään (tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden: 2,04 vs. 1,21, HR 1,68; 95 %:n luottamusväli: 1,18–2,39; $p = 0,003$). COMPASS-tutkimuksessa lievää ja keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä hoidon vaikutus oli samankaltainen kuin koko tutkimuspotilasjoukossa (ks. kohta Sepel-/ääreisvaltimotauti).

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (80 - 100 %) tablettiannoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg riippumatta siitä, onko ihminen paastonnut tai ruokaillut. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka. Suurempana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30 - 40 %. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta ruoansulatuskanavassa. Annettaessa rivaroksabaanirakeita pohjukaissuoleen raportoitiin 29 %:n lasku AUC-arvossa ja 56 %:n lasku C_{max} -arvossa verrattuna tablettien käyttöön. Altistus laskee vielä enemmän rivaroksabaanin vapautuessa ileumissa tai nousevassa paksusuoleessa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten rivaroksabaanialtistusta.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 eliminoituu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. 1/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena suoraan virtsaan pääasiassa aktiivisen munuais erityksen kautta.

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

Eriyisryhmät

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Farmakokineettiset tiedot potilailla

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5 - 30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten E_{max} -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli yleensä kuvasi tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3–4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-analyysien tulokset vaiheessa II ja III olivat yhdenmukaiset terveiltä henkilöiltä saatujen tietojen kanssa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja sepel-/ääreisvaltimotaudin käyttöaiheissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC / alumiini -läpipainopakkaukset 28, 56, 98, 100, 168 tai 196 kalvopäällystetyn tabletin pahvipakkauksissa tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu turvasuljin ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu kierrekorkki ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit 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. Enteraalista ravintoa ei tarvita välittömästi 2,5 mg:n tablettien antamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/001-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,90 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunaisia tai punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL1” eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

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

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

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

Lyhytkestoista hoitoa (vähintään 3 kuukautta) on harkittava potilaille, joilla SLT tai KE on merkittävien ohimenevien riskitekijöiden (ts. viimeaikainen suuri leikkaus tai trauma) aiheuttama. Pitkäkestoisempaa hoitoa on harkittava potilaille, joilla on tunnetun syyn aiheuttama, merkittäviin

ohimeneviin riskitekijöihin liittymätön SLT tai KE, tuntemattoman syyn aiheuttama SLT tai KE tai aiemmin uusiutunut SLT tai KE.

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

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

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

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

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

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

Siirtyminen K-vitamiinien antagonisteista (VKA) rivaroksabaaniin

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

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

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

Rivaroksabaanihoidosta VKA-hoitoon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti VKA-hoitoa, kunnes INR on $\geq 2,0$. Siirtymäjakson kahtena ensimmäisenä päivänä tulee käyttää VKA:n tavanomaista aloitusannosta ja sen jälkeen INR-testien mukaista VKA-annosta. Potilaiden saadessa samanaikaisesti sekä rivaroksabaanihoitoa että VKA-hoitoa, INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta, mutta ennen seuraavaa rivaroksabaaniannosta. Jos

Rivaroxaban Accord -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

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

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Rajoitettu kliininen tieto vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittaa, että plasman rivaroksabaanin pitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Siksi Rivaroxaban Accord -valmistetta pitää käyttää harkiten näille potilaille. Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

- Laskimotromboembolioiden ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus: annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).
Kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) tai vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: potilaita hoidetaan 3 ensimmäisen viikon aikana annoksella 15 mg kahdesti päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).
Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Paino

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 4.5 ja 5.2).

Tablettien murskaaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka saavat rivaroksabaania SLT:n ehkäisyhoitoon elektiivisen lonkka- tai polvileikkauksen jälkeen, tarkkailu voidaan toteuttaa säännöllisillä lääkirintarkastuksilla, leikkaushaavan eritteen tarkalla seurannalla ja hemoglobiinin säännöllisillä mittauksilla.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaroxaban Accord -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- ja P-gp-estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat nostaa rivaroksabaanin plasmapitoisuutta kliinisesti merkittävästi (keskimäärin 2,6-kertaiseksi), mikä voi johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin (ks. kohta 4.5).

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

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

Syöpäpotilaat

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Lonkkamurtuman leikkaus

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

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

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

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

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

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -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 (ks. kohta 5.2).

Epiduraalikatetri on poistettava aikaisintaan 18 tunnin kuluttua rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta. Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

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

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

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

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

Läkkäät potilaat

Korkea ikä voi suurentaa verenvuotovaaraa (ks. kohta 5.2).

Dermatologiset reaktiot

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen rivaroksabaanin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rivaroksabaanin käyttö tulisi lopettaa heti, jos havaitaan vakavaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisen voimakkaana CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

Hyttymisenestoläkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyttymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-läkkeillä (mukaan lukien asetyyilisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-läkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-läkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten läkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä läkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

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

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

Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjakson aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C_{trough} -vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaanin otosta), sillä tässä vaiheessa rivaroksabaani vaikuttaa vain minimaalisesti INR-testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusioijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

substraatti), atorvastatiinin (CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti) tai omepratsolin (protonipumpun estäjä) kanssa. Rivaroksabaani ei estä eikä indusoi mitään tärkeitä CYP-isoformeja, kuten CYP3A4:ää. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa ei todettu (ks. kohta 4.2).

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Rivaroksabaanin turvallisuutta on arvioitu 13:ssa vaiheen III avaintutkimuksessa (ks. taulukko 1). Rivaroksabaania annettiin yhteensä 69 608 aikuispotilaalle 19:ssä vaiheen III tutkimuksessa ja 488 pediatriiselle potilaalle kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa.

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonais-vuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1-21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 -vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3,256**	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa.	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
VTE:n ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden laskimotromboembolioiden ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 -vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen 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	0,74 / 100 potilasvuotta****

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatriisille potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisen fosfataasin ^A , GGT:n ^A pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
Iho ja ihonalainen kudος				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Raajakipu ^A	Hemartroosi	Lihasverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorrhagia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema ^A		

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

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

B: Havaittu hyvin yleisenä SLT:n ja KE:n hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä < 55-vuotiailla naisilla

C: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyhoidossa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)

* Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta asetettu valikoiva hättätapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyyseissa hättävaiikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia hättävaiikutuksia havaittu.

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

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

Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu sydänlihaskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista. Tunnettuja vakavan verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä, tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu rivaroksabaanin yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten varalta (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmanpitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5 - 13 tuntia (ks. kohta 5.2).

Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki, sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma, riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, käytetään tarpeen mukaan.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden läheisesti plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrittämisessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla

voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Potilaille, joille suoritettiin suuri ortopedinen leikkaus, 5/95 persentiilit protrombiinijalle (Neoplastin) olivat 13-25 sekuntia (lähtöarvot ennen leikkausta 12-15 sekuntia) mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan).

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää). Kerran päivässä annettua rivaroksabaania 20 mg ja kerran päivässä annettua rivaroksabaania 10 mg verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg asetyyylisalisyylihappoon.

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

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 5) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p < 0,0001$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (*superiority*)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nimellinen p-arvo $p = 0,027$) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/varfariiniryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0), arvioituna samankokoisista kolmanneksissa ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

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

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

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749–1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 (95 % CI: 0,633–1,139), nimellinen p-arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0–3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($p = 0,082$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 % CI: 0,277–1,484).

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen toistuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Merkittävät verenvuodot	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

- b) Enoksapariini vähintään 5 päivää ja osittain samaan aikaan ja sen jälkeen VKA
 * $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta määriteltyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661-1,186)

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

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

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

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

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

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

Taulukko 9: 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	Asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani [interkvartaaliväli]	349 [189-362] päivää	353 [190-362] päivää	350 [186-362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Kuolemaanjohtava KE/kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14-0,47)

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

** Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nimellinen)

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivaroksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua tablettien 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, onko ihminen paastonnut tai ruokaillut. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg tai 10 mg. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka. Korkeampana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30-40 % lukuun ottamatta leikkauspäivää ja sen jälkeistä päivää, jolloin vaihtelevuus altistumisessa on korkea (70 %).

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 eliminoituu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. 1/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena suoraan virtsaan pääasiassa aktiivisen munuais erityksen kautta.

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

Erityisryhmät

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

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

maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään PK/PD-suhteeseen pitoisuuden ja PT:n välillä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) ja vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestyminen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. PT:n pidentyminen lisääntyi samoin kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4. Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ei ole.

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

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

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, jotka ovat saaneet rivaroksabaania VTE:n ehkäisyyn annoksella 10 mg kerran päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2-4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen (vastaten karkeasti annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 101 (7-273) ja 14 (4-51) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5-30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten $E_{\max}$ -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli yleensä kuvasi tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3-4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-analyysien tulokset vaiheessa II ja III olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa. Potilailla leikkaus vaikutti lähtötason tekijään Xa ja PT-aikaan, mikä johti pitoisuuden ja PT:n kulmakertoimen eroon leikkauksen jälkeisen päivän ja vakaan tilan välillä.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC / alumiini -läpipainopakkaukset 5, 10, 14, 28, 30, 98 tai 100 kalvopäällystetyn tabletin pahvipakkauksissa tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu turvasuljin ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu kierrekorkki ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit 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. Enteraalista ravintoa ei tarvita välittömästi 10 mg:n tablettien antamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/012-023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,920 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL” ja toisella puolella ”2”.

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, ≥ 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 epävakaa KE-potilaat).

Pediatriset potilaat

Laskimotromboembolioiden 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy lapsille ja nuorille

Alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten Rivaroxaban Accord -hoito tulee aloittaa 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.

- Potilaat, joiden paino on alle 30 kg: ks. rivaroksabaani rakeet oraalisuspensiota varten - valmisteyhteenveto.

Lapsen painoa on seurattava ja annosta tarkistettava säännöllisesti. Näin varmistetaan, että annos pysyy terapeutisella 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 kuuden kuukauden hoidon jälkeen, ei ole saatavilla. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 3 kuukauden hoidon jälkeen on arvioitava yksilöllisesti, ottaen huomioon tromboosin uusiutumisen riski ja vastaavasti mahdollinen verenvuotoriski.

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonistista (VKA) rivaroksabaaniin

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy:
VKA-hoito tulee keskeyttää ja Rivaroxaban Accord -hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on $\leq 3,0$.
- SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyajaksilla sekä VTE:n hoito ja sen uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla:

VKA-hoito tulee keskeyttää ja Rivaroxaban Accord -hoito aloitetaan, kun INR on $\leq 2,5$.

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

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

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

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

Pediatriiset potilaat:

Rivaroxaban Accord -hoidosta VKA-hoitoon siirtyvien lasten on jatkettava Rivaroxaban Accord -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 Rivaroxaban Accord -annosta. Rivaroxaban Accord -valmisteen ja VKA:n samanaikaisen käytön jatkamista suositellaan, kunnes INR-arvo on $\geq 2,0$. Kun Rivaroxaban Accord -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. yllä ja kohta 4.5).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

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

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

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

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

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä, suositeltu annos on 15 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: potilaita tulee hoitaa 3 ensimmäisen viikon aikana annoksella 15 mg kahdesti päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).
Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

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

Pediatriset potilaat

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50-80 ml/min/1,73 m²) 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 vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Rivaroxaban Accord -valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Rivaroxaban Accord -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa. Jos rytminsiirrosta hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Rivaroxaban Accord -hoito tulee aloittaa vähintään 4 tuntia ennen rytminsiirtoa, jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Ennen

rytminsiirtoa tulee **aina** varmistaa, että potilas on käyttänyt Rivaroxaban Accord -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
Saataavilla on rajallisesti näyttöä pienennetyn 15 mg:n rivaroksabaaniannoksen 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

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

Antotapa

Aikuiset

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.
Tabletit tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Tablettien murskaaminen

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaroxaban Accord -tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta. Välittömästi murskatun kalvopäällysteisen Rivaroxaban Accord 15 mg- tai 20 mg -tabletin antamisen jälkeen potilaan on syötävä ruokaa.
Murskattu Rivaroxaban Accord -tabletti voidaan myös antaa mahaletkun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

Lapset ja nuoret, joiden paino on 30-50 kg

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.
Potilasta tulee kehottaa nielaisemaan tabletti nesteen kanssa. Se tulee ottaa myös ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit tulee ottaa noin 24 tunnin välein.

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

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, on käytettävä rivaroksabaani-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 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, dabigatranieteksiläatti, apiksabaani jne.), paitsi kun antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

Paediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Rivaroxaban Accord -valmistetta tulisi käyttää varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Rivaroxaban Accord -valmisteen käyttöä kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastaville lapsille ja nuorille ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaroxaban Accord -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- ja P-gp-estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat nostaa rivaroksabaanin plasmapitoisuutta 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).

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

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

Syöpäpotilaat

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

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

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

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

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa 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 tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Rivaroxaban Accord -hoitoa saavilla lapsilla ei ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa rivaroksabaanin anto keskeytetään, ja lyhytvaikutteisen parenteraalisen antikoagulantin käyttöä tulee harkita.

Annessuosituksset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Rivaroxaban Accord 15 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

Korkea ikä voi suurentaa verenvuotovaaraa (ks. kohta 5.2).

Dermatologiset reaktiot

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen rivaroksabaanin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rivaroksabaanin käyttö tulisi lopettaa heti, jos havaitaan vakavaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

Rivaroxaban Accord 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 pediatriisilla potilailla ei ole tietoa. Seuraavassa annetut, aikuisia koskevat yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatristen 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 rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

Hyyttymisenestolääkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotorisikin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyttymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien asetyyilisalisyylihapo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-lääkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-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_{trough}-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 indusioijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rivaroxaban Accord on vasta-aiheinen raskauden aikana mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska rivaroksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1-21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon keitettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 -vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin 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 (taulukko 2) (ks. myös kohta 4.4 ja ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”). Yleisimmin raportoituja verenvuotoja olivat nenäverenvuoto (4,5 %) ja ruoansulatuskanavan verenvuoto (3,8 %).

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden laskimotromboembolioiden (VTE)	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 -vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen 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	0,74 / 100 potilasvuotta***

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilaille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatrialle potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

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

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

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

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

C: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyhoidossa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)

* Valituissa vaiheen III tutkimuksissa käytössä oli ennalta asetettu valikoiva hättätapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyyseissa hättävaiikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia hättävaiikutuksia havaittu.

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen rivaroksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Merkit, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanin hoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu sydänlihaskemian oireita, kuten rintakipua tai angina pectorista. Tunnettuja vakavan verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu rivaroksabaanin 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 pediatriassa ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanin hoitoa 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. Trombosytopeniaa on todettu aikuisilla valmisteen markkinoilletulon jälkeen, ja se oli yleistä (4,6 %) pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatrisilla potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten varalta (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 (andeksaneetti alfa; ks. andeksaneetti alfan valmisteyhteenveto), 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 tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5-13 tuntia aikuisilla. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (ks. kohta 5.2).

Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet tulee valita potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, tulee käyttää tarpeen mukaan.

Jos verenvuotoa ei saada tyrehtymään edellä mainituin toimenpitein, voidaan harkita joko spesifisen hyytymistekijä Xa:n estäjän vastalääkkeen (andeksaneetti alfa) antamista kumoamaan rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen, tai tiettyjen hyytymistekijävalmisteiden, kuten protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC), aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (APCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n (r-FVIIa) 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 tulee harkita veren hyytymiseen erikoistuneen lääkärin konsultointia mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, 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 tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17-32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15-30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8-16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18-30 h tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

Potilailla, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja jotka saivat rivaroksabaania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 14-40 sekuntia 20 mg kerran päivässä annostelulla ja 10-50 sekuntia kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä annostelulla, kun ne mitattiin 1-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan. Matalimmilla pitoisuuksilla (16-36 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 20 mg kerran päivässä annostelulla vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostelulla 15 mg kerran päivässä protrombiiniajat vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

Myös aktivoitu 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-määrytykset (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 rivaroksabaanihoidon 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 -tutkimuksessa 14 264 potilasta satunnaistettiin saamaan joko rivaroksabaani 20 mg -valmistetta kerran päivässä (15 mg kerran päivässä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30-49 ml/min) tai varfariinia, jonka annos oli säädetty siten, että INR-kohdearvo oli 2,5 (terapeuttinen alue 2,0-3,0). Keskimääräinen hoitoaika oli 19 kuukautta ja hoidon kokonaiskesto enintään 41 kuukautta.

34,9 %:a potilaista hoidettiin samaan aikaan asetyyilisalisyylihapolla ja 11,4 %:a luokan III rytmihäiriölääkkeillä mukaan lukien amiodaroni.

Rivaroksabaani ei ollut tilastollisesti huonompi (*non-inferiority*) varfariiniin verrattuna ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman, aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian, estossa. Aktiivisen hoidon aikana tutkimusprotokollan mukaisen hoidon saaneilla aivohalvaus tai systeeminen embolia havaittiin 188 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (1,71 % vuodessa) ja 241 potilaalla varfariiniryhmässä (2,16 % vuodessa) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66-0,96; $P < 0,001$ *non-inferiority*). Kaikkien randomoitujen potilaiden ITT-analyysissä ensisijaisia päätetapahtumia todettiin 269 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (2,12 % vuodessa) ja 306 potilaalla varfariiniryhmässä (2,42 % vuodessa) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74-1,03; $P < 0,001$ *non-inferiority*; $P = 0,117$ *superiority*). Tulokset hierarkisessa järjestyksessä testatuista toissijaisista päätetapahtumista ITT-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 % CI, 0,49-1,12).

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

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

Tutkimusryhmä	Tehon ITT analyysi potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Varfariini INR- kohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0-3,0) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo (<i>superiority</i> - 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

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

a) Turvallisuuspopulaatio, läkehoidon 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 päätetapahtumat, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja vakava verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6704 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. Vakavia verenvuotoja esiintyi 2,1/100 potilasvuotta. Kuolemaan johtaneita verenvuotoja raportoitiin 0,2/100 potilasvuotta ja kallonsisäisiä vuotoja 0,4/100 potilasvuotta. Aivohalvauksia tai muuta kuin keskushermostoon liittyvää systeemistä emboliaa rekisteröitiin 0,8 tapausta/100 potilasvuotta.

Nämä todellisissa hoitotilanteissa tehty 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, eksploraatiiviseen monikeskustutkimukseen, jossa päätetapahtumien arviointi oli sokkoutettu (X-VERT), osallistui 1504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä, ja heille oli varattu aika rytminsiirtoon. Tutkimuksen tarkoitus oli verrata rivaroksabaania ja annossovitettua K-vitamiinin antagonistia (VKA; satunnaistamissuhde 2:1) kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä. Tutkimuksessa käytettiin sekä ruokatorven kautta tehtävää sydämen ultraäänikuvausta (TEE) hyödyntävää rytminsiirtoa (1-5 vuorokauden lääkitys ennen toimenpidettä) että perinteistä rytminsiirtoa (vähintään 3 viikon lääkitys ennen toimenpidettä). Ensisijainen tehon päätetapahtuma (aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarista syistä johtuva kuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) VKA-ryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; modifioitu ITT-joukko). Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma (suuri verenvuoto) ilmeni 6 potilaalla (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 988) ja 4 potilaalla (0,8 %) VKA-ryhmässä (n = 499; riskisuhde 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; turvallisuusjoukko). Tämä eksploraatiivinen tutkimus osoitti, että rivaroksabaanin teho ja turvallisuus ovat verrattavissa VKA-hoitoon rytminsiirron yhteydessä.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (PIONEER AF-PCI) osallistui 2124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja K-vitamiinin antagonistin (VKA) turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään suhteessa 1:1:1, ja kokonaishoitoaika oli 12 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Ryhmä 1 sai rivaroksabaania 15 mg kerran päivässä (10 mg kerran päivässä, jos kreatiniinipuhdistuma oli 30-49 ml/min) yhdistettynä P2Y12:n estäjään. Ryhmä 2 sai rivaroksabaania 2,5 mg kahdesti päivässä yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopidoorelia [tai vaihtoehtoisesti P2Y12:n estäjää]) ja pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg kreatiniinipuhdistuman ollessa 30-49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon. Ryhmä 3 sai annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli kliinisesti merkitsevä verenvuoto todettiin 109 henkilöllä (15,7 %) ryhmässä 1, 117 henkilöllä (16,6 %) ryhmässä 2 ja 167 henkilöllä (24,0 %) ryhmässä 3 (riskisuhde 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,47-0,76; p<0,001, ja riskisuhde 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,50-0,80; p<0,001). Toissijainen päätetapahtuma (kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) todettiin 41 henkilöllä (5,9 %) ryhmässä 1, 36 henkilöllä (5,1 %) ryhmässä 2 ja 36 henkilöllä (5,2 %) ryhmässä 3. Kummassakin rivaroksabaaniryhmässä kliinisesti merkitsevien verenvuotojen määrä oli merkitsevästi 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, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää). Kerran päivässä annettua rivaroksabaani 20 mg -valmistetta ja kerran päivässä annettua rivaroksabaani 10 mg -valmistetta verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg:n asetyylisalisyylihappoon.

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

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p < 0,0001$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (*superiority*)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nimellinen p -arvo $p = 0,027$) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat

terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/varfariiniryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

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

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

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

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

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

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

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 7) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749-1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ((95 % CI: 0,633 - 1,139), nimellinen p -arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($p = 0,082$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen toistuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Merkittävät verenvuodot	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta määritellyyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661-1,186)

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

Einstein Extension -tutkimuksessa (ks. taulukko 9) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

* p < 0,0001 (paremmuus, *superiority*); riskisuhde: 0,185 (0,087 - 0,393)

Einstein Choice -tutkimuksessa (ks. taulukko 10) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asettyylisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (merkittävät verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat rivaroksabaani 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asettyylisalisyylihappoon.

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	Asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani [interkvartaaliväli]	349 [189-362] päivää	353 [190-362] päivää	350 [186-362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Kuolemaanjohtava KE/kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemboolian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaan lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti edellä mainittuja eroja vakioitiin stratifioidussa analyysissä propensiteettipisteytyksen avulla. Tästä huolimatta jäännössekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioidut riskisuhteet olivat seuraavat kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: vakava verenvuoto 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 % CI 0,24-1,07).

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

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

Yhteensä 727:ää lasta, joilla oli vahvistettu akuutti VTE ja joista 528 sai rivaroksabaania, tutkittiin kuudessa avoimessa pediatriisessa 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 pediatriisella potilaalla (ikä vaihteli vastasyntyneestä < 18 vuoteen), joilla oli vahvistettu akuutti VTE. Tutkimukseen osallistui 276 iältään 12 - < 18-vuotiaasta lasta, 101 iältään 6 - < 12-vuotiaasta lasta, 69 iältään 2 - < 6-vuotiaasta lasta ja 54 iältään < 2-vuotiaasta lasta.

Indeksi-VTE luokiteltiin joko keskuslaskimokatetriin liittyväksi VTE:ksi (CVC-VTE; 90/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 37/165 potilasta verrokkiryhmässä), aivolaskimo- ja 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 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 terapeutisilla annoksilla fraktioimatonta hepariinia, pienimolekyylisiä hepariinia tai fondaparinuusia vähintään 5 päivän ajan, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko rivaroksabaania kehon painoon perustuvina annoksina tai vertailuvalmistetta (hepariini, 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 vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan 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. Vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan verenvuodon yhdistelmä raportoitiin kymmenellä rivaroksabaanihoitoa saaneella potilaalla 329:stä (3 %) ja kolmella vertailuvalmistetta saaneella potilaalla 162:sta (1,9 %). Kliinistä nettohyötyä (oireinen uusiutuva VTE ja vakavat 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 hoidosta 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% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + tilan oireeton paheneminen uusintakuvauksessa	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% 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% CI 7,3% – 17,4%)
Tilan normalisoituminen uusintakuvauksessa	128 (38,2%, 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, 95% CI 19,8% - 33,0%)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + vakava Verenvuoto (kliininen nettohyöty)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Fataali tai ei-fataali keuhkoembolia	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% 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: vakava verenvuoto + kliinisesti merkittävä Ei-vakava verenvuoto (ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Vakava 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 = turvallisuusanalyysissa käytetty populaatio; kaikki satunnaistetut lapset, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä

Rivaroksabaanin teho- ja turvallisuusprofiili oli laajalti samankaltainen pediatriassa VTE-populaatioissa ja SLT/KE-aikuispopulaatioissa. Tutkittavien osuus, joilla oli mikä tahansa verenvuoto oli kuitenkin suurempi pediatriassa VTE-populaatioissa verrattuna SLT/KE-aikuispopulaatioon.

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Seuraavat tiedot perustuvat aikuisista saatuihin tietoihin.

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on korkea (80-100 %) tablettiannoksen ollessa 2,5 mg tai 10 mg riippumatta siitä, otetaanko se paastotilassa vai ravitussa tilassa. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg tai 10 mg.

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

Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

Kokonaiseen tablettiin verrattava biologinen hyötyosuus (AUC ja C_{max}) saavutettiin antamalla 20 mg rivaroksabaania suun kautta joko murskaamalla tabletti ja sekoittamalla se omenasoseeseen tai antamalla veteen sekoitettuna suspensiona mahaletkun kautta ja antamalla sen jälkeen nestemäinen ateria. Koska rivaroksabaanin farmakokineettinen profiili on ennustettavissa ja se on suhteessa

annokseen, tämän tutkimuksen biologista hyötyosuutta koskevat tulokset ovat oletettavasti sovellettavissa alhaisempiin rivaroksabaaniannoksiin.

Pediatriset potilaat

Lapset saivat rivaroksabaanitabletin tai oraalisuspensiota syöttämisen tai ruokailun aikana tai pian sen jälkeen. Annostelun luotettavuuden varmistamiseksi lapset saivat myös tyypillisen 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 tulee ottaa syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

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

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 arvioidut eliminaation puoliintumisaikojen ($t_{1/2}$) geometriset keskiarvot ovat nuoremmilla potilailla pienemmät ja vaihtelivat 4,2 tunnista nuorilla noin 3 tuntiin 2-12 -vuotiailla lapsilla, 1,9 tuntiin 0,5- < 2 -vuotiailla.

Eritvisryhmät

Sukupuoli

Aikuisilla mies- ja naispotilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa. Eksploraatiivinen 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. Eksploraatiivisessa 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, latinalaisamerikkalaisissa, 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 verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) 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, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2-4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen (vastaten likimain annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 215 (22-535) ja 32 (6-239) mikrog/l.

Pediatrisilla potilailla, joilla oli akuutti VTE ja joiden saamalla, painon perusteella määrättyillä rivaroksabaaniannoksilla saavutettiin samankaltainen altistus kuin vuorokausiannosta 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 (geometrinen keskiarvo (90 %:n väli)) vakaan tilan rivaroksabaanipitoisuuksista plasmassa (mikrog/l) antoaikataulun ja iän mukaan

Aikavälit								
o.d.	N	12 - < 18 vuotta	N	6 -< 12 vuotta				
2,5-4h myöhemmin	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h myöhemmin	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 vuotta	N	2 -< 6 vuotta	N	0,5 -< 2 vuotta		
2,5-4h myöhemmin	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16h myöhemmin	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 vuotta	N	Vastasyntynyt -< 2 vuotta	N	0,5 -< 2 vuotta	N	Vastasyntynyt - -< 0,5 vuotta
0,5-3h myöhemmin	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h 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 määrittämisrajan (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-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5-30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten E_{max} -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi yleensä tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3-4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-analyysien 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, karsinogeenistä potentiaalia sekä juveniilitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin uros- tai naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutuminen, multippelit vaaleanväriset läikät maksassa) ja yleisten epämuodostuminen lisääntynyttä esiintymistä sekä istukan muutoksia havaittiin kliinisesti merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille. Rivaroksabaania testattiin nuorilla rotilla enintään 3 kuukauden ajan siten, että hoito aloitettiin 4. päivänä syntymän jälkeen. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC / alumiini -läpipainopakkaukset 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 tai 100 kalvopäällystetyn tabletin pahvipakkauksissa tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu turvasuljin ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu kierrekorkki ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/024-038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,90 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Tummanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL3” eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

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, ≥ 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 epävakaa KE-potilaat).

Pediatriset potilaat

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

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

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

SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy 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 Rivaroxaban Accord 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Rivaroxaban Accord 20 mg kerran päivässä.

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

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

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

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

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

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

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

Lasten ja nuorten annos lasketaan painon perusteella.

- Paino 50 kg tai enemmän:

Suosittelua annos on 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

- Paino 30-50 kg:

Suosittelua annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

-Potilaat, joiden paino on alle 30 kg: ks. rivaroksabaani rakeet oraalisuspensiota varten - valmisteyhtenveto.

Lapsen painoa on seurattava ja annosta tarkistettava säännöllisesti. Näin varmistetaan, että annos pysyy terapeutisella 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 kuuden kuukauden hoidon jälkeen, ei ole saatavilla lapsista. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 3 kuukauden jälkeen on arvioitava yksilöllisesti, ja tromboosin uusiutumisriskiä ja vastaavasti mahdollisten verenvuotojen riskiä 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) rivaroksabaaniin

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy:
VKA-hoito tulee keskeyttää ja Rivaroxaban Accord -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 tulee keskeyttää ja Rivaroxaban Accord -hoito aloitetaan, kun INR on $\leq 2,5$.

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

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

On olemassa riittämättömän antikoagulaation riski, kun siirrytään rivaroksabaanista VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että rivaroksabaani saattaa vaikuttaa INR-mittausarvoa kohottavasti. rivaroksabaanihoidosta VKA-hoitoon siirtyville potilaille tulee antaa samanaikaisesti VKA-hoitoa, kunnes INR on $\geq 2,0$. Siirtymäjakson kahtena ensimmäisenä päivänä tulee käyttää VKA:n tavanomaista aloitusannosta ja sen jälkeen INR-testien mukaista VKA-annosta. Potilaiden saatessa samanaikaisesti sekä rivaroksabaanihoitoa että VKA-hoitoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaaniannoksesta, mutta ennen seuraavaa rivaroksabaaniannosta. Kun Rivaroxaban Accord -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Pediatriset potilaat:

Rivaroxaban Accord -hoidosta VKA-hoitoon siirtyvien lasten on jatkettava Rivaroxaban Accord -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 Rivaroxaban Accord -annosta. Rivaroxaban Accord -valmisteen ja VKA:n samanaikaisen käytön jatkamista suositellaan, kunnes INR-arvo on $\geq 2,0$. Kun Rivaroxaban Accord -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. yllä ja kohta 4.5).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

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

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

Keskeytä rivaroksabaanihoito ja anna parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos sinä ajankohtana, kun seuraava rivaroksabaaniannos otettaisiin.

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

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

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

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä, suositeltu annos on 15 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: potilaita tulee hoitaa 3 ensimmäisen viikon aikana annoksella 15 mg kahdesti päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).
Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

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

Pediatriset potilaat

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50-80 ml/min/1,73 m²) 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 vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Rivaroxaban Accord -valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Rivaroxaban Accord on vasta-aiheinen potilailla, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriskimukaan 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

Rivaroxaban Accord -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa. Jos rytminsiirrosta hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Rivaroxaban Accord -hoito tulee aloittaa vähintään 4 tuntia ennen rytminsiirtoa, jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Ennen

rytminsiirtoa tulee **aina** varmistaa, että potilas on käyttänyt Rivaroxaban Accord -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 rivaroksabaaniannoksen 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

Rivaroxaban Accord -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

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.
Tabletit tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Tablettien murskaaminen

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Rivaroxaban Accord -tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta. Välittömästi murskatun kalvopäällysteisen Rivaroxaban Accord 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 yli 50 kg

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.
Potilasta tulee kehottaa nielaisemaan tabletti nesteen kanssa. Se tulee ottaa myös ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit tulee ottaa noin 24 tunnin välein.

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

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, on käytettävä rivaroksabaani-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 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, dabigatraanieteksilaatti, apiksabaani jne.), paitsi kun antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuskaskimo- tai -valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriskimukaan 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 Rivaroxaban Accord -valmistetta käytettäessä potilaita on seurattava verenvuodon mahdollisten merkkien havaitsemiseksi. Rivaroxaban Accord -valmistetta suositellaan käytettäväksi varoen tilanteissa, joissa verenvuotoriski on tavallista suurempi. Jos potilaalla ilmenee vakava verenvuoto, valmisteiden käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

Paediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

käyttää varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Rivaroxaban Accord -valmisteen käyttöä kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastaville lapsille ja nuorille ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Rivaroxaban Accord -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- ja P-gp-estäjiä, minkä vuoksi ne saattavat nostaa rivaroksabaanin plasmapitoisuutta 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).

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

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

Syöpäpotilaat

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

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

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyväan halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski käytettäessä spinaali-/epiduraalipuudutusta tai -punktiota. Näiden tapahtumien riskiä saattaa lisätä postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrien käyttö tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. Riskiä voi myös lisätä traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen selkäydinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa Rivaroxaban Accord 20 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa 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 tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Rivaroxaban Accord -hoitoa saavilla lapsilla ei ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa rivaroksabaanin anto keskeytetään, ja lyhytvaikutteisen parenteraalisen antikoagulantin käyttöä tulee harkita.

Annessuosituksukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Rivaroxaban Accord 20 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

Korkea ikä voi suurentaa verenvuotovaaraa (ks. kohta 5.2).

Dermatologiset reaktiot

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen rivaroksabaanin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja

DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioiden riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alussa: oireet alkavat useimmiten ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rivaroksabaanin käyttö tulisi lopettaa heti, jos havaitaan vakavaa ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoja apuaineista

Rivaroxaban Accord 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 pediatriisilla potilailla ei ole tietoa. Seuraavassa annetut, aikuisia koskevat yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annetut varoitukset on otettava huomioon pediatristen 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 rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

Hyttymisenestoläkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyttymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-läkkeillä (mukaan lukien asetyyilisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-läkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-läkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten läkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä läkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-vitamiini antagonistista varfariinista (INR 2,0-3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0-3,0) johti protrombiiniajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (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_{trough}-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 indusioijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

substraatti) 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

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemistä rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
VTE:n ehkäisy sairailta potilailla	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1-21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 -vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	Samanaikaisesti 5 mg asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3,256**	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa.	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 -vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen 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	0,74 / 100 potilasvuotta****

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilaille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatriisille potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren alkalisen fosfataasin ^A , GGT:n ^A pitoisuuden suureneminen	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (johon voi liittyä ALAT-arvon samanaikainen suureneminen), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
Iho ja ihonalainen kudος				
Kutina (ml. harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, ekkymoosi, iho- ja ihonalainen verenvuoto	Urtikaria		Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Raajakipu ^A	Hemartroosi	Lihasverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikanavan verenvuoto (ml. hematuria ja menorrhagia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen)				Munuaisten toimintahäiriö / akuutti munuaisten toimintahäiriö, joka aiheutuu verenvuodon aiheuttamasta hypoperfuusiosta, antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen ödeema, yleinen voiman ja energian väheneminen (ml. väsymys ja astenia)	Huonovointisuus (ml. kuvotus)	Paikallinen ödeema ^A		

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

A: Havaittu VTE:n 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 hättätapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyysissä hättävaiikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia hättävaiikutuksia havaittu.

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen rivaroksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Löydökset, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaali-alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanin hoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine 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 vakavan verenvuodon aiheuttamia tunnettuja komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa on raportoitu rivaroksabaanin yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan 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 pediatriassa ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanin hoitoa 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. Trombosytopeniaa on todettu aikuisilla valmisteen markkinoilletulon jälkeen, ja se oli yleistä (4,6 %) pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatrisilla potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Aikuisilla harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten varalta (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 (andeksaneetti alfa; ks. andeksaneetti alfan valmisteyhteenveto), 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 tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5-13 tuntia aikuisilla. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (ks. kohta 5.2).

Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet tulee valita potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, tulee käyttää tarpeen mukaan.

Jos verenvuotoa ei saada tyrehtymään edellä mainituin toimenpitein, voidaan harkita joko spesifisen hyytymistekijä Xa:n estäjän vastalääkkeen (andeksaneetti alfa) antamista kumoamaan rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen, tai tiettyjen hyytymistekijävalmisteiden, kuten protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC), aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (APCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n (r-FVIIa) 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 tulee harkita veren hyytymiseen erikoistuneen lääkärin konsultointia mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, 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 tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17-32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15-30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8-16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18-30 h tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

Potilailla, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja jotka saivat rivaroksabaania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 14-40 sekuntia 20 mg kerran päivässä annostelulla ja 10-50 sekuntia kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä annostelulla, kun ne mitattiin 1-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan. Matalimmilla pitoisuuksilla (16-36 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 20 mg kerran päivässä annostelulla vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostelulla 15 mg kerran päivässä protrombiiniajat vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

Myös aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Rutiininomainen hyytymisarvojen tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanihoidon 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 rivaroksabaanihoidon 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 kynnysarvoja 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 -tutkimuksessa 14 264 potilasta satunnaistettiin saamaan joko rivaroksabaani 20 mg -valmistetta kerran päivässä (15 mg kerran päivässä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min) tai varfariinia, jonka annos oli säädetty siten, että INR-kohdearvo oli 2,5 (terapeuttinen alue 2,0–3,0). Keskimääräinen hoitoaika oli 19 kuukautta ja hoidon kokonaiskesto enintään 41 kuukautta.

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

Rivaroksabaani ei ollut tilastollisesti huonompi (*non-inferiority*) varfariiniin verrattuna ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman, aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian, estossa. Aktiivisen hoidon aikana tutkimusprotokollan mukaisen hoidon saaneilla aivohalvaus tai systeeminen embolia havaittiin 188 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (1,71 % vuodessa) ja 241 potilaalla varfariiniryhmässä (2,16 % vuodessa) (HR 0,79; 95 % CI, 0,66–0,96; $P < 0,001$ *non-inferiority*). Kaikkien randomoitujen potilaiden ITT-analyysissä ensisijaisia päätetapahtumia todettiin 269 potilaalla rivaroksabaaniryhmässä (2,12 % vuodessa) ja 306 potilaalla varfariiniryhmässä (2,42 % vuodessa) (HR 0,88; 95 % CI, 0,74–1,03; $P < 0,001$ *non-inferiority*; $P = 0,117$ *superiority*). Tulokset hierarkisessa järjestyksessä testatuista toissijaisista päätetapahtumista ITT-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 % CI, 0,49 – 1,12).

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

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

Tutkimusryhmä	Tehon ITT analyysi potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä (15 mg kerran päivässä kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Varfariini INR- kohdearvo 2,5 (terapeuttinen alue 2,0-3,0) Tapahtumien määrä (/100 potilasvuotta)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo (<i>superiority</i> - 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

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

a) Turvallisuuspopulaatio, 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 päätetapahtumat, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja vakava verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6704 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 keskimääriin CHADS₂- ja HAS-BLED -pisteisiin, jotka olivat 3,5 ja 2,8. Vakavia verenvuotoja esiintyi 2,1/100 potilasvuotta. Kuolemaan johtaneita verenvuotoja raportoitiin 0,2/100 potilasvuotta ja kallonsisäisiä vuotoja 0,4/100 potilasvuotta. Aivohalvauksia tai muuta kuin keskushermostoon liittyvää systeemistä emboliaa rekisteröitiin 0,8 tapausta/100 potilasvuotta. Nämä todellisissa hoitotilanteissa tehdyt havainnot ovat yhtäpitäviä tässä käyttöaiheessa tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

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, eksploraatiiviseen monikeskustutkimukseen, jossa päätetapahtumien arviointi oli sokkoutettu (X-VERT), osallistui 1504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä, ja heille oli varattu aika rytminsiirtoon. Tutkimuksen tarkoitus oli verrata rivaroksabaania ja annossovitettua K-vitamiinin antagonistia (VKA; satunnaistamissuhde 2:1) kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä. Tutkimuksessa käytettiin sekä ruokatorven kautta tehtävää sydämen ultraäänikuvausta (TEE) hyödyntävää rytminsiirtoa (1-5 vuorokauden lääkitys ennen toimenpidettä) että perinteistä rytminsiirtoa (vähintään 3 viikon lääkitys ennen toimenpidettä). Ensisijainen tehon päätetapahtuma (aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarisista johtuva kuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) VKA-ryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 % CI 0,15-1,73; muokattu ITT- joukko). Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma (suuri verenvuoto) ilmeni 6 potilaalla (0,6 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 988) ja 4 potilaalla (0,8 %) VKA-ryhmässä (n = 499; riskisuhde 0,76; 95 % CI 0,21-2,67; turvallisuusjoukko). Tämä eksploraatiivinen tutkimus osoitti, että rivaroksabaanin teho ja turvallisuus ovat verrattavissa VKA-hoitoon rytminsiirron yhteydessä.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (PIONEER AF-PCI) osallistui 2124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja K-vitamiinin antagonistin (VKA) turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään suhteessa 1:1:1, ja kokonaishoitoaika oli 12 kuukautta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Ryhmä 1 sai rivaroksabaania 15 mg kerran päivässä (10 mg kerran päivässä, jos kreatiniinipuhdistuma oli 30-49 ml/min) yhdistettynä P2Y12:n estäjään. Ryhmä 2 sai rivaroksabaania 2,5 mg kahdesti päivässä yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopido greelia [tai vaihtoehtoisesti P2Y12:n estäjää]) ja pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg kreatiniinipuhdistuman ollessa 30-49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon. Ryhmä 3 sai annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen 1, 6 tai 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen annossovitettua K-vitamiinin antagonistia yhdistettynä pieniannoksiseen asetyylisalisyylihappoon.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma eli kliinisesti merkitsevä verenvuoto todettiin 109 henkilöllä (15,7 %) ryhmässä 1, 117 henkilöllä (16,6 %) ryhmässä 2 ja 167 henkilöllä (24,0 %) ryhmässä 3 (riskisuhde 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,47-0,76; p<0,001, ja riskisuhde 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,50-0,80; p<0,001). Toissijainen päätetapahtuma (kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) todettiin 41 henkilöllä (5,9 %) ryhmässä 1, 36 henkilöllä (5,1 %) ryhmässä 2 ja 36 henkilöllä (5,2 %) ryhmässä 3. Kummassakin rivaroksabaaniryhmässä kliinisesti merkitsevien verenvuotojen määrä oli merkitsevästi 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, 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 SLT -tutkimuksessa tutkittiin SLT:n hoitoa sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyä 3 449:llä akuuttia SLT:tä sairastavalla potilaalla (tästä tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla esiintyi oireinen KE). Hoidon kesto oli 3, 6 tai 12 kuukautta riippuen tutkimuslääkärin tekemästä kliinisestä arvioinnista.

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella 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 asetyyilisalisyylihappoon.

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

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

TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0), arvioituna samankokoisista kolmanneksissa ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

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

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

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

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

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

* $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta 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 suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ((95 % CI: 0,633-1,139), nimellinen p -arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($p = 0,082$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen toistuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Merkittävät verenvuodot	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta määriteltyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

Einstein Extension -tutkimuksessa (ks. taulukko 9) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna.

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

Tutkimuspopulaatio	1 197 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n hoitoa ja ehkäisyä	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen toistuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
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 asetyyylisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (suuret verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat Rivaroxaban Accord 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asetyyylisalisyylihappoon.

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	Asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani [interkvartaaliväli]	349 [189-362] päivää	353 [190-362] päivää	350 [186-362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Kuolemaanjohtava KE/kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemboolian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaan lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti edellä mainittuja eroja vakioitiin stratifioidussa analyysissä propensiteettipisteytyksen avulla. Tästä huolimatta jäännössekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioidut riskisuhteet olivat seuraavat kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: vakava verenvuoto 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 % CI 0,24-1,07).

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

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

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 pediatriassa potilaalla (ikä vaihteli vastasyntyneestä < 18 vuoteen), joilla oli vahvistettu akuutti VTE. Tutkimukseen osallistui 276 iältään 12 - < 18-vuotiaasta lasta, 101 iältään 6 - < 12-vuotiaasta lasta, 69 iältään 2 - < 6-vuotiaasta lasta ja 54 iältään < 2-vuotiaasta lasta.

Indeksi-VTE luokiteltiin joko keskuslaskimokatetriin liittyväksi VTE:ksi (CVC-VTE; 90/335 potilasta rivaroksabaaniryhmässä, 37/165 potilasta verrokkiryhmässä), aivolaskimo- ja 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 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 fondaparinuoksia vähintään 5 päivän ajan, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko rivaroksabaania kehon painoon perustuvina annoksina tai vertailuvalmistetta (hepariini, VKA) päätutkimuksen hoitojakson ajan, jonka kesto oli 3 kuukautta (1 kuukausi niiden < 2-vuotiaiden lasten kohdalla, joilla oli CVC-VTE). Lähtötilanteessa tehty diagnostinen kuvantamistutkimus toistettiin päätutkimuksen hoitojakson 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 vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan 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. Vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan verenvuodon yhdistelmä raportoitiin kymmenellä rivaroksabaanihoitoa saaneella potilaalla 329:stä (3 %) ja kolmella vertailuvalmistetta saaneella potilaalla 162:sta (1,9 %). Kliinistä nettohyötyä (oireinen uusiutuva VTE ja vakavat 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 hoidosta aikana ilmennyt verenvuoto ja verrokkiryhmässä 45 (27,8 %) lasta.

Taulukko 11: Tehotulokset päätutkimuksen hoitojakson lopussa

Tapahtuma	Rivaroksabaani N=335*	Vertailuvalmiste N=165*
Uusiutuva VTE (ensisijainen tehon päätetapahtuma)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%, 95% CI 1,2% - 6,6%)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + tilan oireeton paheneminen uusintakuvauksessa	5 (1,5%, 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%, 95% 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% CI 7,3% – 17,4%)
Tilan normalisoituminen uusintakuvauksessa	128 (38.2%, 95% CI 33.0% - 43.5%)	43 (26.1%, 95% CI 19.8% - 33.0%)
Yhdistetty: oireinen uusiutuva VTE + vakava Verenvuoto (kliininen nettohyöty)	4 (1,2%, 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, 95% CI 2,0% - 8,4%)
Fataali tai ei-fataali keuhkoembolia	1 (0,3%, 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%, 95% CI 0,0% – 3,1%)

*FAS = koko analysoitava populaatio, kaikki satunnaistetut lapset

Taulukko 12: Turvallisuustulokset päätutkimuksen hoitojakson lopussa

	Rivaroksabaani N=329*	Vertailuvalmiste N=162*
Yhdistetty: vakava verenvuoto + kliinisesti merkittävä Ei-vakava verenvuoto (ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma)	10 (3,0%, 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, 95% CI 0,5% - 5,3%)
Vakava 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 = turvallisuusanalyysissa käytetty populaatio; kaikki satunnaistetut lapset, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Seuraavat tiedot perustuvat aikuisista saatuihin tietoihin.

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

Suun kautta otettu rivaroksabaani imeytyy lähes täydellisesti, ja 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 imetymisen vuoksi. Kun rivaroksabaani 20 mg -tabletteja otetaan ruoan kanssa, AUC-arvon todettiin nousevan keskimäärin 39 % verrattuna tabletin ottamiseen paastotilassa, mikä viittaa lähes täydelliseen imeytymiseen ja korkeaan biologiseen hyötyosuuteen suun kautta otettuna.

Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Lapset saivat rivaroksabaanitabletin tai oraalisuspensiota syöttämisen tai ruokailun aikana tai pian sen jälkeen. Annostelun luotettavuuden varmistamiseksi lapset saivat myös tyypillisen 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 20 mg -tabletit tulee ottaa syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

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

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 arvioidut eliminaation puoliintumisaikojen ($t_{1/2}$) geometriset keskiarvot ovat nuoremmilla potilailla pienemmät ja vaihtelivat 4,2 tunnista nuorilla noin 3 tuntiin 2-12 -vuotiailla lapsilla, 1,9 tuntiin 0,5- < 2 -vuotiailla lapsilla ja 1,6 tuntiin alle 0,5-vuotiailla lapsilla.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Aikuisilla mies- ja naispotilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa. Eksploraatiivinen 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. Eksploraatiivisessa 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, latinalaisamerikkalaisissa, 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 pediatriin 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 verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) 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, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennustevali) 2-4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen

(karkeasti vastaten annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 215 (22-535) ja 32 (6-239) mikrog/l.

Pediatrisilla potilailla, joilla oli akuutti VTE ja joiden saamalla, painon perusteella määrätyillä rivaroksabaaniannoksilla saavutettiin samankaltainen altistus kuin vuorokausiannosta 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 (geometrinen keskiarvo (90 %:n väli)) vakaan tilan rivaroksabaanipitoisuuksista plasmassa (mikrog/l) antoaikataulun ja iän mukaan

Aikavälit								
o.d.	N	12 - < 18 vuotta	N	6 -< 12 vuotta				
2.5-4h myöhemmin	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h myöhemmin	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 vuotta	N	2 -< 6 vuotta	N	0.5 -< 2 vuotta		
2.5-4h myöhemmin	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16h myöhemmin	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 vuotta	N	Vastasyntynyt -< 2 vuotta	N	0.5 -< 2 vuotta	N	Vastasyntynyt - -< 0.5 vuotta
0.5-3h myöhemmin	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h 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 määrittäysrajan (LLOQ) alapuolelle jäävät arvot korvattiin arvoilla 1/2 LLOQ tilastollista laskentaa varten (LLOQ = 0,5 mikrog/l).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynaamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätapisteen (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-analyysien 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, karsinogeenistä potentiaalia sekä juveniilitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin uros- ja naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotekomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutuminen, multippelit vaaleanväriset läikät maksassa) ja yleisten epämuodostuminen lisääntynyttä esiintymistä sekä istukan muutoksia havaittiin kliinisesti merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille. Rivaroksabaania testattiin nuorilla rotilla enintään 3 kuukauden ajan siten, että hoito aloitettiin 4. päivänä syntymän jälkeen. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC / alumiini -läpipainopakkaukset 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 tai 100 kalvopäällystetyn tabletin pahvipakkauksissa tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu turvasuljin ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenista valmistettu kierrekorkki ja sisätiiviste. Pakkauskoko: 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit 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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/040-053

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,92 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,90 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Rivaroxaban Accord 15 mg: punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL” ja toisella puolella ”2”.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tummanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL3” eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Lyhytkestoista hoitoa (vähintään 3 kuukautta) on harkittava potilaille, joilla SLT tai KE on merkittävien ohimenevien riskitekijöiden (ts. viimeaikainen suuri leikkaus tai trauma) aiheuttama. Pitkäkestoisempaa hoitoa on harkittava potilaille, joilla on tunnetun syyn aiheuttama, merkittäviin ohimeneviin riskitekijöihin liittymätön SLT tai KE, tuntemattoman syyn aiheuttama SLT tai KE tai aiemmin uusiutunut SLT tai KE.

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

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

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

Neljä viikkoa kestävä Rivaroxaban Accord -hoidon aloituspakkaus on tarkoitettu potilaille, jotka siirtyvät annoksesta 15 mg kahdesti päivässä annokseen 20 mg kerran päivässä päivästä 22 lähtien (ks. kohta 6.5).

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden annostus on 15 mg kerran päivässä päivästä 22 lähtien, on saatavilla ainoastaan 15 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja sisältävä pakkaus (ks. annostusohjeet alla kohdassa ”Erityisryhmät”).

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

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista (VKA) rivaroksabaaniin

SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyhoitoa saavilla potilailla VKA-hoito tulee keskeyttää ja Rivaroxaban Accord -hoito aloitetaan, kun International Normalised Ratio (INR) on $\leq 2,5$.

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

Siirtyminen rivaroksabaanista K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

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

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista rivaroksabaaniin

Potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja rivaroksabaani aloittaa 0-2 tuntia ennen lopetettavan parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. pienimolekyyliset

hepariini) seuraavaa suunniteltua annosteluajankohtaa tai jatkuvasti annetun parenteraalisen lääkevalmisteen (esim. laskimoon annettu fraktioimaton hepariini) keskeyttämisaikajakohtana.

Siirtyminen rivaroksabaanista parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: potilaita tulee hoitaa 3 ensimmäisen viikon aikana annoksella 15 mg kahdesti päivässä. Sen jälkeen suositeltu annos on 20 mg kerran päivässä. Annoksen pienentämistä 20 mg:sta kerran päivässä 15 mg:aan kerran päivässä pitää harkita vain, jos potilaan arvioitu verenvuotoriski on suurempi kuin uusiutuvan SLT:n tai KE:n riski. 15 mg:n suositus perustuu farmakokineettiseen mallinnukseen, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä tilanteessa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Kun suositeltu annos on 10 mg kerran päivässä, annoksen sovittaminen suositellusta annoksesta ei ole tarpeen.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Paino

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

Rivaroxaban Accord -hoidon aloituspakkausta ei pidä käyttää 0-18 -vuoden ikäisten lasten hoitoon, sillä se on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatriksille potilaille ole asianmukaista.

Antotapa

Rivaroxaban Accord on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Tablettien murskaaminen

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämiseksi.

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

Syöpäpotilaat

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

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

Rivaroxaban Accord -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 Rivaroxaban Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tällaisissa tilanteissa.

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Potilailla, jotka saavat antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn, on olemassa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen johtavan spinaali-/epiduraalihakematooman riski käytettäessä spinaali-/epiduraalipuudutusta tai -punktiota. Näiden tapahtumien riskiä saattaa lisätä postoperatiivinen kestoepiduraalikatetrien käyttö tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. Riskiä voi myös lisätä traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio. Potilaita on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien oireiden ja merkkien toteamiseksi (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous sekä suolen tai rakon toimintahäiriöt). Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat välttämättömiä. Lääkärin on ennen selkäydinkanavaan kohdistuvaa toimenpidettä arvioitava mahdollinen hyöty ja riski potilailla, jotka ovat saaneet tai tulevat saamaan hyytymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa Rivaroxaban Accord 15 mg tai 20 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa.

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

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Annossuositukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Rivaroxaban Accord 15 mg/Rivaroxaban Accord 20 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

Korkea ikä voi suurentaa verenvuotovaaraa (ks. kohta 5.2).

Dermatologiset reaktiot

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

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

Tietoja apuaineista

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

Flukonatsoli (400 mg kerran päivässä), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,3-kertaiseksi. Yhteisvaikutus flukonatsolin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

Hyttymisenestolääkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyttymisenestoaineilla (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. Klopidoogreelin (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 verihiutaleiden aggregaatioon eikä P-selektiinin tai GPIIb/IIIa-reseptorin tasoihin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-lääkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski samanaikaisen SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-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_{trough}-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 indusoiijat

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. fenytoiini, karbamatsapiini, fenobarbitaali tai mäkikuismauute (*Hypericum perforatum*)) saattaa myös pienentää rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien antamista samanaikaisesti tulee välttää, ellei potilasta seurata tarkasti tromboosin merkkien ja oireiden varalta.

Muut samanaikaiset hoidot

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

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rivaroksabaanin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rivaroksabaani on vasta-aiheinen raskauden aikana

mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska rivaroksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

Rivaroksabaania annettiin yhteensä 69 608 aikuispotilaalle 19:ssä vaiheen III tutkimuksessa ja 488 pediatrielle 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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
Syvän laskimotukoksen (SLT), keuhkoembolian (KE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1-21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 -vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä.	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin 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 (taulukko 2) (ks. myös kohta 4.4 ja ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”). Yleisimmin raportoituja verenvuotoja olivat nenäverenvuoto (4,5 %) ja ruoansulatuskanavan verenvuoto (3,8 %).

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

Käyttöaihe	Jokin verenvuoto	Anemia
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisilla potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6,8 % potilaista	5,9 % potilaista
Sairaalahoitopotilaiden laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy	12,6 % potilaista	2,1 % potilaista
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	23 % potilaista	1,6 % potilaista
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 -vuoden ikäisillä lapsilla tavanomaisen 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	0,74 / 100 potilasvuotta***

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoitiin ja arvioitiin kaikki verenvuototapahtumat.

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

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanin yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmän (MedDRA) ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukko 3: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatrialle potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

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

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

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

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

C: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyhoidossa akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä)

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

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten varalta (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5-13 tuntia (ks. kohta 5.2).

Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet tulee valita potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireiden hoitoa, johon kuuluu esim. mekaaninen kompressio (esim. vakavassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki sekä verivalmisteet (pakatut punasolut tai jääplasma riippuen anemiasta tai koagulopatiasta) tai trombosyyttien anto, tulee käyttää tarpeen mukaan.

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

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan rivaroksabaanin verenhyyttymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Systeemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllä ei ole tieteellisiä 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 hyyttymistekijä Xa:n estäjät, ATC-koodi: B01AF01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyyttymistekijä 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 tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyyttymisenestolääkeaineilla. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17-32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15-30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8-16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18-30 h tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

Potilailla, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja jotka saivat rivaroksabaania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 14-40 sekuntia 20 mg kerran päivässä annostelulla ja 10-50 sekuntia kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 15 mg kerran päivässä annostelulla, kun ne mitattiin 1-4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan. Matalimmilla pitoisuuksilla (16-36 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 20 mg kerran päivässä annostelulla vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostelulla 15 mg kerran päivässä protrombiiniajat vaihtelivat 12 ja 26 sekunnin välillä.

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyyttymistekijää sisältävä PCC (hyyttymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyyttymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyyttymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyyttymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyyttymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyyttymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6-12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeuttisella 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 asetyyilisalisyylihappon.

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

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 4) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p < 0,0001$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 0,680 (0,443-1,042), $p = 0,076$ (*superiority*)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,67 ((95 % CI: 0,47-0,95), nimellinen p-arvo $p = 0,027$) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/varfariiniryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35-1,35).

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

Taulukko 4: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein DVT -tutkimuksesta

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

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

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

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

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 5) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749-1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 (95 % CI: 0,633-1,139), nimellinen p-arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3-, 6-, and 12-kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0-3,0) arvioituna samankokoisista kolmanneksissa) ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($p = 0,082$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,642 (95 % CI: 0,277-1,484).

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

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

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

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

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

* $p < 0,0026$ (*non-inferiority* ennalta määritellyyn 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 6).

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

Tutkimusryhmä	8 281 potilasta, joilla on oireinen akuutti syvä laskimotukos tai keuhkoembolia	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 150	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 4 131
Oireinen toistuva VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Oireinen uusiutuva KE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Oireinen uusiutuva SLT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Oireinen KE ja SLT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Merkittävät verenvuodot	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

* $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta määritellyyn riskisuhteeseen 1,75 saakka); riskisuhde: 0,886 (0,661-1,186)

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

Einstein Extension -tutkimuksessa (ks. taulukko 7) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna.

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

Tutkimuspopulaatio	1 197 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n hoitoa ja ehkäisyä	
Hoitoannos ja -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen toistuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Merkittävät verenvuodot	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittäväverenvuoto	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 8) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (suuret verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat rivaroksabaani 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoon.

Taulukko 8: 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	Asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani [interkvartaaliväli]	349 [189-362] päivää	353 [190-362] päivää	350 [186-362] päivää
Oireinen uusiutuva VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Oireinen uusiutuva KE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Oireinen uusiutuva SLT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Kuolemaanjohtava KE/kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE, sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Merkittävät verenvuodot	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva VTE tai merkittävä verenvuoto (kliininen nettohyöty)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ (paremmuus, *superiority*) rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs.

asetyyilisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14-0,47)

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemboolian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaan lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti edellä mainittuja eroja vakioitiin stratifioidussa analyysissä propensiteettipisteytyksen avulla. Tästä huolimatta jäännössekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioidut riskisuhteet olivat seuraavat kun verrattiin rivaroksabaania ja tavanomaisen käytännön mukaista hoitoa: vakava verenvuoto 0,77 (95 % CI 0,40-1,50), uusiutuva laskimotromboembolia 0,91 (95 % CI 0,54-1,54) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus 0,51 (95 % CI 0,24-1,07).

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Rivaroxaban Accord -hoidon aloituspakkaus on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatrialle potilaille ole asianmukaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivaroksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua tablettien 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 tablettien biologinen hyötyosuus oli paastotilassa 66 % pienemmän imeytymisen vuoksi. Kun rivaroksabaani 20 mg -tabletteja otetaan ruoan kanssa, AUC-arvon todettiin nousevan keskimäärin 39 % verrattuna tablettien ottamiseen paastotilassa, mikä viittaa lähes täydelliseen imeytymiseen ja korkeaan biologiseen hyötyosuuteen suun kautta otettuna.

Rivaroksabaani 15 mg ja 20 mg on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Annetusta rivaroksabaaniannoksesta noin 2/3 eliminoituu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoituu munuaisten kautta ja puolet ulosteiden kautta. 1/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena suoraan virtsaan pääasiassa aktiivisen munuais erityksen kautta.

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

Eri ryhmittä

Sukupuoli

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

Ikäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä rivaroksabaanin farmakokinetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B)

rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna; PT pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään PK/PD-suhteeseen pitoisuuden ja PT:n välillä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min.

Rivaroksabaanivalmistetta tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15-29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset tiedot potilailla

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-päätapisteiden (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-analyysien tulokset vaiheen II ja III tutkimuksissa olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

Pediatriiset potilaat

Rivaroxaban Accord -hoidon aloituspakkaus on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatrialle potilaille ole asianmukaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Hoidon aloituspakkaus 4 ensimmäiselle hoitoviikolle:

Läpinäkyvä PVC / alumiini -läpipainopakkaukset lompakkokotelossa, joka sisältää

49 kalvopäällysteistä tablettia: 42 Rivaroxaban Accord 15 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 7

Rivaroxaban Accord 20 mg kalvopäällysteistä tablettia.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/039

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Alankomaat

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija toimittaa uutta käyttöaihetta koskevan koulutuspaketin, joka on suunnattu kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa määräävän Rivaroxaban Accord -valmistetta, ennen uuden käyttöaiheen markkinoille tuloa. Tämän koulutuspaketin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta mahdollisesta verenvuotoriskistä Rivaroxaban Accord -hoidon aikana sekä tarjota ohjeita riskin hallitsemiseksi.

Lääkärin koulutuspaketin tulee sisältää:

- Valmisteyhteenvedo
- Lääkkeen määrääjän opas
- Potilaskortti (teksti on liitteessä III)

Myyntiluvan haltijan on hyväksyttävä lääkkeen määrääjän oppaan sisältö ja muoto yhdessä tiedotussuunnitelman kanssa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella ennen koulutuspaketin jakelua alueellaan. Lääkkeen määrääjän oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuusohjeet:

- Yksityiskohtaiset tiedot väestöstä, jolla on mahdollisesti korkeampi verenvuotoriski
- Suositukset annoksen pienentämisestä riskiryhmään kuuluvien henkilöiden kohdalla
- Ohjeet hoidon vaihtamisesta rivaroksabaanihoitoon ja siitä pois
- Ohje 15 mg ja 20 mg tablettien ottamisesta ruoan kanssa
- Yliannostustilanteiden hallinta
- Hyytymiskokeiden käyttö ja tulkinta
- Kaikkia potilaita on neuvottava seuraavista asioista:
 - Löydökset ja oireet verenvuodosta sekä ohjeet siitä, milloin tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon.
 - Hoito-ohjeiden noudattamisen tärkeys
 - Ohje 15 mg ja 20 mg tablettien ottamisesta ruoan kanssa
 - Lääkepakkauksessa olevan potilaskortin mukana pitämisen tarpeellisuudesta kaikkina aikoina
 - Rivaroxaban Accord -valmisteen käytöstä ilmoittamisen tärkeys terveydenhoitohenkilökunnalle potilaan joutuessa mihin tahansa leikkaukseen tai invasiiviseen toimenpiteeseen.

Myyntiluvan haltija toimittaa myös jokaisessa lääkevalmisteen pakkauksessa potilaskortin, jonka teksti on liitteessä III.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 2,5 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/001-008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTIA, 100 x 1 TABLETTIA), 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS, 2,5 MG (14 TABLETIN KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
500 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/009-011 (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
SN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
NN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 10 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/012-020

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTIA, 100 x 1 TABLETTIA), 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG (14 TABLETIN KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
500 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/021-023 (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 10 mg (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
SN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
NN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 15 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
48 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/024-035

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTIA, 100 x 1 TABLETTIA), 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 15 MG (14 TABLETIN KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
500 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/036-038 (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 15 mg (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
SN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
NN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 20 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/040-050

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTIA, 100 x 1 TABLETTIA), 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 20 MG (14 TABLETIN KALENTERIPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
500 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/051-053 (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 20 mg (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
SN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)
NN (koskee vain ulkopakkausta, ei koske purkin etikettiä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (42 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG) (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti viikoille 1, 2 ja 3 sisältää 15 mg rivaroksabaania.
Yksi tummanpunainen kalvopäällysteinen tabletti viikolle 4 sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus sisältää:
42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Hoidon aloituspakkaus

Tämä aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle.

ANNOS

Päivät 1–21: Yksi 15 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla) ruuan kanssa.

Päivä 22 ja sen jälkeen: Yksi 20 mg tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan samaan aikaan joka päivä) ruuan kanssa.

Päivät 1–21: 15 mg 1 tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla) ruuan kanssa.

Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg 1 tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan samaan aikaan joka päivä) ruuan kanssa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1488/039

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN LOMPAKKOKOTELO (42 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG) (EI BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti viikoille 1, 2 ja 3 sisältää 15 mg rivaroksabaania.
Yksi tummanpunainen kalvopäällysteinen tabletti viikolle 4 sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus sisältää:
42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Hoidon aloituspakkaus

Tämä aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle.

Päivät 1–21: 15 mg 1 tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla) ruuan kanssa.

Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg 1 tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan samaan aikaan joka päivä) ruuan kanssa.

ANNOS ja ANNOSTUSAIKATAULU

Päivät 1–21: Yksi 15 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla).

Päivä 22 ja sen jälkeen: Yksi 20 mg tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan samaan aikaan joka päivä).

Hoidon aloitus Rivaroxaban Accord 15 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Ensimmäiset 3 viikkoa.

Jatkuva hoito Rivaroxaban Accord 20 mg kerran vuorokaudessa Viikosta 4 lähtien Jatkuvan hoidon varmistamiseksi käy lääkärin vastaanotolla.

Otetaan ruuan kanssa.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Hoidon aloitus
15 mg
kaksi kertaa vuorokaudessa
Aloituspäivämäärä
VIIKKO 1, VIIKKO 2, VIIKKO 3
PÄIVÄ 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

aurinko-symboli
kuu-symboli

Annoksen muutos
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
kerran vuorokaudessa
otetaan samaan aikaan joka päivä
Annoksen muutoksen päivämäärä
VIIKKO 4
PÄIVÄ 22 PÄIVÄ 23 PÄIVÄ 24 PÄIVÄ 25 PÄIVÄ 26 PÄIVÄ 27 PÄIVÄ 28

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN LÄPIPAINOPAKKAUS LOMPAKKOKOTELOSSA (42 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILASKORTTI

Potilaskortti

Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Rivaroxaban Accord 10 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Rivaroxaban Accord 15 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Rivaroxaban Accord 20 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

♦ **Pidä tämä kortti aina mukana**

♦ **Näytä tämä kortti aina lääkärille tai hammaslääkärille ennen hoitotoimenpiteitä**

Käytän verenohennuslääkettä, joka on Rivaroxaban Accord (rivaroksabaani).

Nimi

Osoite

Syntymäaika

Paino

Muut lääkkeet/sairaudet

Hätätapauksissa

ilmoittakaa:

Lääkärin nimi:

Lääkärin puhelin:

Lääkärin leima:

Ilmoittakaa myös:

Nimi:

Puhelin:

Suhde potilaaseen:

Tietoa terveydenhuollon ammattilaiselle:

♦ INR-mittausta ei tule käyttää, koska se ei kuvaa Rivaroxaban Accord -valmisteeseen antikoagulanttivaikutusta luotettavasti.

Mitä minun tulisi tietää Rivaroxaban Accord -valmisteesta?

♦ Rivaroxaban Accord ohentaa verta ja estää siten vaarallisten veritulppien muodostumisen.

♦ Ota Rivaroxaban Accord -valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Parhaan suojan veritulppia vastaan saat, kun otat sinulle määrätty annokset säännöllisesti.

♦ Älä lopeta Rivaroxaban Accord -valmisteiden ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä lopettaminen saattaa lisätä veritulpan riskiä.

♦ Ennen kuin aloitat ottamaan Rivaroxaban Accord -valmistetta, kerro lääkärille kaikista muista lääkevalmisteista, joita parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai aiot alkaa ottaa.

♦ Kerro aina että käytät Rivaroxaban Accord -valmistetta ennen kuin sinulle tehdään kirurginen tai muu toimenpide

Milloin tarvitsen lääkärin apua?

Rivaroxaban Accord -valmisteeseen kaltaista verenohennuslääkettä käytettäessä on tärkeää olla tietoinen sen mahdollisista haittavaikutuksista. Yleisin haittavaikutus on verenvuoto. Jos tiedät, että sinulla on verenvuotoriski, älä ala käyttää Rivaroxaban Accord -valmistetta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain seuraavista verenvuodon merkeistä tai oireista:

- ◆ kipua
- ◆ turvotusta tai epämukavuutta
- ◆ päänsärkyä, huimausta tai heikotusta
- ◆ epänormaalia mustelmien muodostumista, nenä- tai ienverenvuotoa tai jos verenvuodon tyrehtyminen kestää poikkeuksellisen kauan
- ◆ tavallista runsaampaa kuukautisvuotoa tai muuta verenvuotoa emättimestä
- ◆ virtsassasi on verta ja se voi olla vaaleanpunaista tai ruskeaa taikka ulosteesi ovat punaisia tai mustia
- ◆ yskit verta taikka oksennat verta tai kahvinporoja muistuttavia hiukkasia

Miten otan Rivaroxaban Accord -valmistetta?

- ◆ Parhaan suojan saamiseksi Rivaroxaban Accord
 - 2,5 mg voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman
 - 10 mg voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman
 - 15 mg tulee ottaa ruoan kanssa
 - 20 mg tulee ottaa ruoan kanssa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta
3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään

Sinulle on määrätty Rivaroxaban Accord -valmistetta,

- koska sinulla on todettu akuutti sepelvaltimotautikohtaus (joukko tautitiloja mukaan lukien sydänkohtaus ja epästabiili angina pectoris, vakava rintakivun muoto) ja tietyt sydänlihaskasvaurion verikokeet ovat olleet koholla.

Rivaroxaban Accord pienentää aikuisilla uuden sydänkohtauksen riskiä tai riskiä kuolla sydän- ja verisuonitautiin.

Rivaroxaban Accord -valmistetta ei määrätä yksinään. Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi joko

- asetyylisalisyylihappoa tai
- asetyylisalisyylihappoa ja klopidoorelia tai tiklopidiinia.

tai

- sinulla on todettu suuri riski saada veritulppa, mikä johtuu sepelvaltimotaudista tai oireita aiheuttavasta ääreisvaltimotaudista.
Rivaroxaban Accord pienentää aikuisilla veritulppien (aterotromboottisten tapahtumien) riskiä.
Rivaroxaban Accord -valmistetta ei määrätä yksinään. Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi asetyylisalisyylihappoa.
- Joissakin tapauksissa, mikäli saat Rivaroxaban Accord -valmistetta jalan ahtautuneen tai tukkeutuneen valtimon verenkierron palauttamistoimenpiteen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinulle asetyylisalisyylihapon lisäksi myös klopidoorelia, jota käytetään lyhyen aikaa.

Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja se kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyytymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja sinulla on aiemmin ollut verenvuoto tai verihyytymä aivoissa (aivohalvaus)
- jos sinulla on sepelvaltimotauti tai ääreisvaltimotauti ja jos sinulla on ollut verenvuoto aivoissa (aivohalvaus) tai tukkeuma pienissä valtimoissa, jotka kuljettavat verta aivojen sisempiin kudoksiin (lakunaarinen aivohalvaus) tai sinulla on ollut veritulppa aivoissa (iskeeminen, ei-lakunaarinen aivohalvaus) viimeisen kuukauden aikana
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta.

Rivaroxaban Accord -valmistetta ei tulisi käyttää yhdessä tiettyjen veren hyytymistä vähentävien muiden lääkkeiden kanssa (kuten prasugreeli tai tikagrelori) asetyylisalisyylihappoa ja klopido greelia/tiklopidiinia lukuun ottamatta.

Ole erityisen varovainen Rivaroxaban Accord -valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vaikea munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneita ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai aiempi keuhkoverenvuoto
 - olet yli 75-vuotias
 - painat alle 60 kg
 - sinulla on sepelvaltimotauti ja vaikea-asteinen, oireinen sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkevalmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Rivaroxaban Accord -valmistetta **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**. Käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos käytät**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinien antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli, prasugreeli ja tikagrelori (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”))
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkevalmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**
 - joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoini, karbamatsiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävä rohdosvalmiste
 - rifampisiinia (antibiootti).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Rivaroxaban Accord -valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Rivaroxaban Accord -valmistetta. Jos tulet raskaaksi ottaessasi tätä lääkevalmistetta, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rivaroxaban Accord voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtyilyä (melko

harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Nämä haittavaikutukset ovat yleisiä. Älä aja autoa tai polkupyörää tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

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

3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Suosittelun annos on yksi tabletti (2,5 mg) kahdesti vuorokaudessa. Ota Rivaroxaban Accord samaan aikaan joka päivä (esimerkiksi yksi tabletti aamulla ja yksi illalla). Tämä lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuutena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Rivaroxaban Accord. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista.

Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Rivaroxaban Accord -tabletin mahaletkun kautta.

Rivaroxaban Accord -valmistetta ei määrätä yksinään.

Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi asetyylisalisyylihappoa. Jos saat Rivaroxaban Accord -valmistetta akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinua ottamaan myös tiklopidiinia.

Mikäli saat Rivaroxaban Accord -valmistetta jalan ahtautuneen tai tukkeutuneen valtimon verenkierron palauttamistoinenpiteen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinulle asetyylisalisyylihapon lisäksi myös klopido greelia, jota käytetään lyhyen aikaa.

Lääkäri kertoo, kuinka paljon näitä lääkkeitä on otettava (yleensä 75 tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa päivässä tai 75 tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa ja joko 75 mg klopido greelia tai normaali päiväannos tiklopidiinia päivässä).

Milloin Rivaroxaban Accord -hoito aloitetaan

Rivaroxaban Accord -hoito akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen tulee aloittaa mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin jälkeen, aikaisintaan 24 tunnin kuluttua sairaalaan tulosta hetkellä, jolloin parenteraalinen (injektiona annettava) hyytymisenestolääkitys tavallisesti lopetettaisiin.

Jos sinulla on todettu sepelvaltimotauti tai ääreisvaltimotauti, lääkäri kertoo, milloin hoito on aloitettava.

Lääkäri päättää, miten pitkään hoitoa tulee jatkaa.

Jos otat enemmän Rivaroxaban Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Rivaroxaban Accord -tablettia. Liian monen Rivaroxaban Accord -tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Rivaroxaban Accord -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jos olet unohtanut annoksen, ota seuraava tabletti normaaliin aikaan.

Jos lopetat Rivaroxaban Accord -valmisteen oton

Käytä Rivaroxaban Accord -valmistetta säännöllisesti niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle.

Älä lopeta Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, se saattaa lisätä riskiä saada uusi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai kuolla sydän- ja verisuonitautiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden samankaltaisten verihiyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Rivaroxaban Accord saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:

• Merkkejä verenvuodosta

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys. Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta:

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Tämä haittavaikutus on erittäin harvinainen.
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, hematologisia muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä). Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta:

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku. Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (kohtauksittain esiintyvä paikallinen ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaali-alueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla

- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- veren tai nesteen tihkuvuoto leikkaushaavasta
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lisääntyneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän suurentuneen
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen tiheälyöntisyys
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- nivusiin muodostuva verikertymä (mustelma), joka on komplikaatio sydäntoimenpiteessä, jossa viedään katetri jalan valtimoon (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivaroxaban Accord sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rivaroxaban Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL4” eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

Rivaroxaban Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkyvä PVC / alumiini - läpipainopakkauksiin, ja niitä on saatavana

- 28, 56, 98, 100, 168 tai 196 tabletin läpipainopakkauksissa
- 10 x 1 tai 100 x 1 tabletin yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Rivaroxaban Accord kalvopäällysteisiä tabletteja on myös saatavana HDPE-purkeissa, joissa on 30, 90 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta
3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään

Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja sitä käytetään aikuisille

- laskimoiden veritulppien ehkäisyyn lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen. Lääkärisi on määrännyt tämän lääkkeen sinulle, sillä leikkauksen jälkeen veritulppien riski on lisääntynyt
- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Rivaroxaban Accord kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyyttymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyyytimiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Rivaroxaban Accord -valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - keskivaikea tai vaikea munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord”)
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkehoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneita ja täynnä märkää (*bronkiektasia*), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- Jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkärankaasi (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - On hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Rivaroxaban Accord -valmistetta **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**. Käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos käytät:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinien antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)

- dronedarona, joka on rytmihäiriölääke
- joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**

- joitakin **epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä** (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
- rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Rivaroxaban Accord -valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Rivaroxaban Accord -valmistetta. Jos tulet raskaaksi ottaessasi tätä lääkettä, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rivaroxaban Accord voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtymistä (melko harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Älä aja autoa tai polkupyörää tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

- Laskimoiden veritulppien ehkäisy lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen
Suositeltu annos on yksi Rivaroxaban Accord 10 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.
- Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja veritulppien uusiutumisen ehkäisy
Kun olet saanut vähintään 6 kuukauden ajan hoitoa veritulppien vuoksi, suositeltu annos on joko yksi 10 mg tabletti kerran päivässä tai yksi 20 mg tabletti kerran päivässä. Lääkäri on määrännyt sinulle Rivaroxaban Accord 10 mg -tabletit kerran päivässä.

Nielaise tabletti mieluiten veden kanssa.

Rivaroxaban Accord -valmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Rivaroxaban Accord. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista.

Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Rivaroxaban Accord -tabletin mahaletkun kautta.

Milloin Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tabletti joka päivä lääkärisi määräämän ajan.

Yritä ottaa tabletti samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompi muistaa.

Lääkäri päättää, miten pitkään hoitoa tulee jatkaa.

Laskimoiden veritulppien ehkäisy lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen:

Ota ensimmäinen tabletti 6-10 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Jos sinulle on tehty suuri lonkkaleikkaus, sinun on yleensä otettava tabletteja 5 viikkoa.

Jos sinulle on tehty suuri polvileikkaus, sinun on yleensä otettava tabletteja 2 viikkoa.

Jos otat enemmän Rivaroxaban Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Rivaroxaban Accord -tablettia. Liian monen Rivaroxaban Accord -tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Rivaroxaban Accord -valmistetta

Jos olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten tablettien ottamista kerran päivässä normaaliin tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Rivaroxaban Accord -valmisteen otton

Älä lopeta Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Rivaroxaban Accord ehkäisee vakavan tilan kehittymistä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Rivaroxaban Accord saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Merkkejä verenvuodosta**

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys. Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

- **Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta**

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, poikkeavat veriarvot ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä). Nämä

haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta:

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku. Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaali-alueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- veren tai nesteen tihkuvuoto leikkaushaavasta
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto nivelehen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- nivusiin muodostuva verikertymä (mustelma), joka on komplikaatio sydäntoimenpiteessä, jossa viedään katetri jalan valtimoon (pseudoaneurysma)

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivaroxaban Accord sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rivaroxaban Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia tai punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä "IL1" eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

Rivaroxaban Accord kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkyvä PVC / alumiini - läpipainopakkauksiin, ja niitä on saatavana

- 5, 10, 14, 28, 30, 98 tai 100 tabletin läpipainopakkauksissa
- 10 x 1 tai 100 x 1 tabletin yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Rivaroxaban Accord kalvopäällysteisiä tabletteja on myös saatavana HDPE-purkeissa, joissa on 30, 90 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikkaheillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta
3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään

Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja sitä käytetään aikuisille

- veritulppien ehkäisyyn aivoissa (aivohalvaus) ja kehon muissa verisuonissa, jos sinulla on ei-valvulaariseksi eteisvärinäksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Rivaroxaban Accord -valmistetta käytetään vähintään 30 kg painaville lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille:

- veritulppien hoitoon laskimoissa tai keuhkojen verisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen, kun ensin on annettu veritulppien hoitoon käytettäviä, pistoksena annettavia lääkkeitä vähintään 5 päivän ajan.

Rivaroxaban Accord kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyyttymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigattraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Rivaroxaban Accord -valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vakava munuaissairaus aikuisilla tai kohtalainen tai vakava munuaissairaus lapsilla ja nuorilla,, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopesiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvittavat kiireelliset hoitoa.

Lapset ja nuoret

Rivaroxaban Accord -valmistetta **ei suositella alle 30 kg painaville lapsille.**

Rivaroxaban Accord -valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille aikuisten käyttöaiheissa ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos otat:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**
 - joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
 - rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Rivaroxaban Accord -valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Rivaroxaban Accord -valmistetta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rivaroxaban Accord voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtymistä (melko harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Rivaroxaban Accord -valmiste on otettava ruoan kanssa.

Nielaise tabletti (tabletit) mieluiten veden kanssa.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Rivaroxaban Accord. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Ruokaile välittömästi tämän sekoituksen nielemisen jälkeen. Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Rivaroxaban Accord -tabletin mahaletkun kautta.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Aikuiset

- Veritulppien ehkäisy aivoissa (aivohalvaus) ja kehon muissa verisuonissa:
Suositeltu annos on yksi Rivaroxaban Accord 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.
Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta, annosta voidaan pienentää yhteen Rivaroxaban Accord 15 mg -tablettiin kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tehdään toimenpide sydämen tukkeutuneiden verisuonten vuoksi (toimenpidettä kutsutaan sepelvaltimoiden pallolaajennukseksi, jonka yhteydessä laajennettuun kohtaan asetetaan tukiverkko eli stentti), saatavilla on rajallisesti näyttöä siitä, että Rivaroxaban Accord -annosta tulee pienentää yhteen 15 mg:n tablettiin kerran päivässä (tai yhteen 10 mg:n tablettiin kerran päivässä, jos munuaistesi toiminta on heikentynyt) yhdistettynä verihitaleiden estolääkitykseen, kuten klopidooreliin.

- Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja veritulppien uusiutumisen ehkäisy:
Suositeltu annos on yksi Rivaroxaban Accord 15 mg -tabletti kahdesti vuorokaudessa 3 ensimmäisen viikon aikana. 3 hoitoviikon jälkeen suositeltu annos on yksi Rivaroxaban Accord 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.
Kun olet saanut vähintään 6 kuukauden ajan hoitoa veritulppien vuoksi, lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa määrämällä sinulle joko yhden Rivaroxaban Accord 10 mg -tabletin kerran päivässä tai yhden 20 mg tabletin kerran päivässä.
Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta ja otat yhden Rivaroxaban Accord 20 mg -tabletin kerran vuorokaudessa, lääkäri saattaa pienentää annosta 3 hoitoviikon jälkeen yhteen Rivaroxaban Accord 15 mg -tablettiin kerran päivässä, jos verenvuotoriski on suurempi kuin veritulpan uusiutumisen riski.

Lapset ja nuoret

Lääkäri laskee Rivaroxaban Accord -annoksen painon perusteella.

- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on vähintään 30 kg ja alle 50 kg**, on yksi **Rivaroxaban Accord 15 mg** -tabletti kerran päivässä.
- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on vähintään 50 kg**, on yksi **Rivaroxaban Accord 20 mg** -tabletti kerran päivässä.

Ota jokainen Rivaroxaban Accord -annos nesteen (esim. vesi tai mehu) kera aterian aikana. Ota tabletit joka päivä suurin piirtein samaan aikaan. Sinun kannattaa ehkä asettaa hälytys muistuttamaan tablettien ottamisesta.

Vanhemmille tai hoitajille: tarkkaile lasta jotta koko annos tulee varmasti otettua.

Rivaroxaban Accord-annos määräytyy painon perusteella, joten on tärkeää käydä varatuilla vastaanottokäynneillä, koska annosta täytyy ehkä muuttaa jos paino muuttuu.

Älä koskaan muuta Rivaroxaban Accord-annosta itse. Lääkäri muuttaa annosta tarvittaessa.

Älä yritä jakaa tablettia ottaaksesi tabletin sisältämää lääkettä pienemmän annoksen. Jos tarvitaan pienempää annosta, käytä tablettien sijasta rivaroksabaani-rakeita oraalisuspensiota varten.

Jos lapsi tai nuori ei pysty nielemään tabletteja kokonaisina, on käytettävä rivaroksabaani-rakeita oraalisuspensiota varten.

Jos oraalisuspensiota ei ole saatavilla, Rivaroxaban Accord -tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Tämän seoksen ottamisen jälkeen on syötävä ruokaa. Lääkäri voi tarvittaessa antaa murskatun Rivaroxaban Accord -tabletin myös mahaletkun kautta.

Jos syljet annoksen pois tai oksennat

- alle 30 minuutin kuluttua Rivaroxaban Accord -annoksen ottamisesta: ota uusi annos.

- yli 30 minuutin kuluttua Rivaroxaban Accord -annoksen ottamisesta: **älä** ota uutta annosta. Tässä tapauksessa ota seuraava Rivaroxaban Accord -annos tavanomaiseen aikaan.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos toistuvasti syljet Rivaroxaban Accord -annoksen pois tai oksennat Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamisen jälkeen.

Milloin Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tabletti (tabletit) joka päivä lääkärisi määräämän ajan.

Yritä ottaa tabletti (tabletit) samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompi muistaa. Lääkärisi päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Verisuonitukosten ehkäisyyn aivoissa (aivohalvaus) ja muissa verisuonissa:

Jos sydämenrytmisi joudutaan palauttamaan normaaliksi rytminsiirron avulla, ota Rivaroxaban Accord -tabletteja lääkärisi määrääminä aikoina.

Jos otat enemmän Rivaroxaban Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Rivaroxaban Accord -tablettia. Liian monen Rivaroxaban Accord -tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohtat ottaa Rivaroxaban Accord -valmistetta

Aikuiset, lapset ja nuoret:

- Jos otat yhden 20 mg:n tabletin tai yhden 15 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin yksi tabletti yhden vuorokauden aikana korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten yhden tabletin ottamista kerran päivässä.

Aikuiset

- Jos otat yhden 15 mg:n tabletin kahdesti vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin kaksi 15 mg:n tablettia saman vuorokauden aikana. Jos olet unohtanut vuorokauden molemmat annokset, voit ottaa kaksi 15 mg:n tablettia samanaikaisesti saadaksesi yhteensä 30 mg saman vuorokauden aikana. Jatka seuraavana päivänä yhden 15 mg:n tabletin ottamista kahdesti vuorokaudessa.

Jos lopetat Rivaroxaban Accord -valmisteen oton

Älä lopeta Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Rivaroxaban Accord hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Rivaroxaban Accord saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, **jos sinä tai lapsi huomaa joitakin seuraavista haittavaikutuksista: Merkkejä verenvuodosta:**

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys. Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto

- poikkeuksellinen heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.
- Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta:

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, poikkeavat veriarvot ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä). Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta:

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku. Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (kohtauksittain esiintyvä paikallinen ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo aikuisilla, lapsilla ja nuorilla havaituista mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaalialueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto nivelehen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen.
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio
- paikallinen turvotus
- ihon ja silmien keltaisuus- sydäntoimenpiteessä, jossa katetrin avulla hoidetaan kaventuneita sepelvaltimoita, voi katetrin sisäänmenokohtaan muodostua verikertymä/mustelma (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosityttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Rivaroxaban Accord -hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ovat yleensä olleet samantyyppisiä kuin aikuisilla ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu useammin lapsilla ja nuorilla:

Hyvin yleiset (saattavat vaikuttaa yli 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- päänsärky
- kuume
- nenäverenvuoto
- oksentelu

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen,
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon (sappiväriaineen) kohonneen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- runsaat kuukautiset.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- verikokeet saattavat osoittaa erään bilirubiinin alatyypin (suora bilirubiini, sappiväriaine) kohonneen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivaroxaban Accord sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rivaroxaban Accord 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL” ja toisella puolella ”2”.

Rivaroxaban Accord 15 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkyvä PVC / alumiini - läpipainopakkauksiin, ja niitä on saatavana

- 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 tai 100 tabletin läpipainopakkauksissa
- 10 x 1 tai 100 x 1 tabletin yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Rivaroxaban Accord 15 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on myös saatavana HDPE-purkeissa, joissa on 30, 90 tai 500 tablettia.

Rivaroxaban Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL3” eikä toisella puolella mitään.

Rivaroxaban Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpinäkyvä PVC / alumiini - läpipainopakkauksiin, ja niitä on saatavana

- 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 tai 100 tabletin läpipainopakkauksissa
- 10 x 1 tai 100 x 1 tabletin yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Rivaroxaban Accord 20 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on myös saatavana HDPE-purkeissa, joissa on 30, 90 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Rivaroxaban Accord 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Hoidon aloituspakkaus rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikkaheillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta
3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rivaroxaban Accord on ja mihin sitä käytetään

Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja sitä käytetään aikuisille veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Rivaroxaban Accord kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyyttymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rivaroxaban Accord -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Rivaroxaban Accord -valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vakava munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Rivaroxaban Accord -valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Rivaroxaban Accord --hoidon aloituspakkausta **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**, sillä se on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoidon aloitukseen, eikä sen käyttäminen lapsille ja nuorille ole asianmukaista.

Muut lääkevalmisteet ja Rivaroxaban Accord

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos otat:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)

- joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**

- joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
- rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista, sillä Rivaroxaban Accord -valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Rivaroxaban Accord -valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Rivaroxaban Accord -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Rivaroxaban Accord -valmistetta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rivaroxaban Accord voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtymistä (melko harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Rivaroxaban Accord sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Rivaroxaban Accord -valmiste on otettava ruoan kanssa.

Nielaise tabletti (tabletit) mieluiten veden kanssa.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuutena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Rivaroxaban Accord. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Ruokaile välittömästi tämän sekoituksen nielemisen jälkeen.

Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Rivaroxaban Accord -tabletin mahaletkun kautta.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Suosittelun annos on yksi Rivaroxaban Accord 15 mg -tabletti kahdesti vuorokaudessa 3 ensimmäisen viikon aikana. 3 hoitoviikon jälkeen suositeltu annos on yksi Rivaroxaban Accord 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.

Tämä Rivaroxaban Accord 15 mg ja 20 mg hoidon aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle.

Kun olet käyttänyt tämän pakkauksen loppuun, hoito jatkuu annoksella Rivaroxaban Accord 20 mg kerran vuorokaudessa kuten lääkäri on sinulle kertonut.

Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta, lääkäri saattaa pienentää annosta 3 hoitoviikon jälkeen yhteen Rivaroxaban Accord 15 mg -tablettiin kerran päivässä, jos verenvuotoriski on suurempi kuin veritulpan uusiutumisen riski.

Milloin Rivaroxaban Accord -valmistetta otetaan

Ota tabletti (tabletit) joka päivä lääkärisi määräämän ajan.

Yritä ottaa tabletti (tabletit) samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompi muistaa. Lääkärisi päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Jos otat enemmän Rivaroxaban Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Rivaroxaban Accord -tablettia. Liian monen Rivaroxaban Accord -tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Rivaroxaban Accord -valmistetta

- Jos otat yhden 15 mg:n tabletin kahdesti vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin kaksi 15 mg:n tablettia saman vuorokauden aikana. Jos olet unohtanut vuorokauden molemmat annokset, voit ottaa kaksi 15 mg:n tablettia samanaikaisesti saadaksesi yhteensä 30 mg saman vuorokauden aikana. Jatka seuraavana päivänä yhden 15 mg:n tabletin ottamista kahdesti vuorokaudessa.
- Jos otat yhden 20 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin yksi tabletti yhden vuorokauden aikana korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten yhden tabletin ottamista kerran päivässä.

Jos lopetat Rivaroxaban Accord -valmisteen otton

Älä lopeta Rivaroxaban Accord -valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Rivaroxaban Accord hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien tapaan Rivaroxaban Accord saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, **jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

Merkkejä verenvuodosta:

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys. Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta:

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, poikkeavat veriarvot ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä). Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta:

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku. Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (kohtauksittain esiintyvä paikallinen ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaali-alueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombositopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen.
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- sydäntoimenpiteessä, jossa katettrin avulla hoidetaan kaventuneita sepelvaltimoita, voi katettrin sisäänmenokohtaan muodostua verikertymä/mustelma (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rivaroxaban Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rivaroxaban Accord sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 4000 (E1521)

Hypromelloosi 2910 (nimellinen viskositeetti 5,1 mPa.S) (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rivaroxaban Accord 15 mg: punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperaa, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL” ja toisella puolella ”2”.

Rivaroxaban Accord 20 mg: tummanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperaa, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6,00 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”IL3” eikä toisella puolella mitään.

4 ensimmäisen hoitoviikon aloituspakkaus: yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus

4 ensimmäiselle hoitoviikolle sisältää:

lompakkokotelossa 42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania ja

7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Puola

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.