

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 10 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus on tunnettu

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 0,125 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia, katso kohta 4.4.

Apuaineiden täydellinen luettelo on kohdassa 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava kalvo

Vaaleanpunainen, suorakulmainen, suussa hajoava ohut kalvo. Kukin kalvo on kooltaan noin 20 x 28 mm ja paksuudeltaan 0,080 mm.

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 epävakaaat 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 Svariya -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 Svariya -annoksella 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Svariya 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

Jos annos unohtuu 15 mg kahdesti päivässä -hoitovaiheen aikana (päivät 1–21), potilaan pitää ottaa Svariya välittömästi, jotta varmistetaan päivittäinen 30 mg:n annos. Tässä tapauksessa kaksi 15 mg:n suussa hajoavaa kalvoa 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 Svariya 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) Svariya -valmisteeseen

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

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

Siirtyminen Svariya -valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

Svariya -hoidosta 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 Svariya -hoitoa että VKA-hoitoa, INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta, mutta ennen seuraavaa Svariya -annosta. Jos Svariya -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Svariya -valmisteeseen

Potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Svariya valmiste 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 Svariya -valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vähäinen kliininen tieto vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittaa, että plasman rivaroksabaanin pitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Siksi Svariya -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

Svariya 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

Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siten Svariya-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Ne voidaan ottaa joko ruoan tai veden kanssa tai ilman niitä (ks. kohta 5.2). Kalvon tulee antaa hajota potilaan suussa ennen kuin se niellään syljen kanssa.

- a) Annospussin avaamiseksi sitä on pidettävä lyhyempi puoli ylöspäin, mikä on merkitty nuolella.
- b) Annospussi on avattava vetämällä osat varovasti erilleen nuolimerkin kohdalta. Kutakin osaa pidetään peukalon ja etusormen välissä käyttämällä yhtä kättä kutakin osaa varten.
- c) Annospussin molemmat osat on repäistävä vastakkaisiin suuntiin, kunnes ne ovat täysin erillään. Suussa hajoava kalvo tulee esille annospussin toiselle puolikkaalle.

d) Suussa hajoava kalvo otetaan annospussista kuivilla sormilla ja asetetaan suoraan kielelle. Potilaan suun tulee olla tyhjä. Suussa hajoava kalvo on otettava heti, kun annospussi on avattu.

Tärkeää: Älä käsittele suussa hajoavaa kalvoa märin käsin.

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaalialue, 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 Svarya -valmistetta SLT:n ehkäisyhoitoon elektiivisen lonkka- tai polvileikkauksen jälkeen, tarkkailu voidaan toteuttaa säännöllisillä lääkärintarkastuksilla, leikkaushaavan eritteen tarkalla seurannalla ja hemoglobiinin säännöllisillä mittauksilla.

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

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

kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa nousta merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Svarya -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).

Svarya -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

Svarya -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 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
- 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 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). Svarya -valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa siitä, että Svarya takaisi riittävän antikoagulaation tässä potilasryhmässä. Svarya -hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-ainereaktiivisuutta sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, mukaan lukien rivaroksabaani, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-ainereaktiivisuus. 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

Svariya -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 Svariya -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 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.

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 Rivaroxabannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

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

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot -hoito 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.

Svariya -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 vaikea-asteista ihottumaa (esim. jos ihottuma leviää tai pahenee ja/tai syntyy rakkuloita) tai jos ilmenee muita yliherkkyysoireita yhdessä limakalvomuutosten kanssa.

Tietoa apuaineista

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava kalvo, 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 Cmax nousi 1,7-/1,6-kertaiseksi tehostaen merkittävästi farmakodynaamisia vaikutuksia, mikä saattaa johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin. Tämän vuoksi Svarya -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

Voimakkaasti vain toista rivaroksabaanin eliminaatioreiteistä, joko CYP3A4:ää tai P-gp:tä, estävien vaikuttavien aineiden odotetaan lisäävän rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisesti. Esimerkiksi klaritromysiini (500 mg kahdesti päivässä), jota pidetään voimakkaana CYP3A4:n estäjänä ja kohtalaisena P-gp:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 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 hyytymisenestoaineilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

Klopidogreelin (300 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 75 mg:n ylläpitoannos) ei todettu aiheuttavan farmakokineettistä yhteisvaikutusta rivaroksabaanin (15 mg) kanssa, mutta verenvuodon kestossa todettiin potilasalaryhmässä relevantti pidentyminen, joka ei korreloinut 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 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 Ctrough -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 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, karbamatsepiini, 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. 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

Svariya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu.

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Svariya on vasta-aiheinen raskauden aikana mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska rivaroksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemista rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

Svariya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Svariya 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. Tutkimuksessa uros- ja naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Svariya -valmisteen 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 pediatrialle potilaalle kahdessa vaiheen II ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa.

Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja suurin hoidon kesto aikuisilla ja lapsilla 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
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon kestänyt vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla 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	7 750	20 mg	41 kuukautta

embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä			
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
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 ^{a#}	0,74 / 100 potilasvuotta** * #

* Kaikissa rivaroksabaanitutkimuksissa kerättiin, raportoititiin 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 rivaroksabaanivalmisteen 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 pediatriisilla potilailla 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, pyörtäminen			
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				
Transaminaasipitoisuuksien suureneminen	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin, veren	Keltaisuus, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden		

	alkalisen fosfataasin ^A , GGT:n ^A pitoisuuden suureneminen	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	Lihaverenvuoto		Verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalikannan 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		
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 haattatapahtumien keräystapa. Näiden tutkimusten analyyseissa haattavaikutusten esiintyvyys ei kasvanut eikä uusia haattavaikutuksia havaittu.

Kuvaus valituista haattavaikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen Svariya -valmisteen 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 rivaroksabaanin hoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli em. määrityksiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla 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 valmisteen yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyötymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haattavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeutisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmanpitoisuuden lisääntymistä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Rivaroksabaani on suun kautta annosteltava hyvin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Hyytymistekijä Xa:n estäminen keskeyttää veren hyytymisjärjestelmän ulkoisen ja sisäisen aktivaatioreitin estäen sekä trombiinin muodostumisen että 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. Potilailla, joille suoritettiin suuri ortopedinen leikkaus, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (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. Rutiininomainen koagulaatioparametrien tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanin hoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

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 (SLT) ja keuhkoembolian (KE), ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri alaraajaan kohdistuva ortopedinen leikkaus. Kontrolloiduissa satunnaistetuissa vaiheen III kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa (RECORD-ohjelma) tutkittiin yli 9 500 potilasta (7 050 lonkkaproteesileikkausta ja 2 531 polviproteesileikkausta).

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

Kaikissa kolmessa vaiheen III tutkimuksessa (ks. taulukko 4) rivaroksabaani vähensi merkittävästi ennalta määritetyn tehokkuuden ensisijaisen päätetapahtuman, kokonais-VTE-tapahtumien (venografialla todettu tai oireinen SLT, ei-fataali KE ja kuolema) ja tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman, vakavien VTE-tapahtumien (proksimaalinen SLT, ei-fataali KE ja VTE:hen liittyvä kuolema) esiintyvyyttä. Lisäksi kaikissa kolmessa tutkimuksessa oireisten VTE-tapahtumien esiintyvyys (oireinen SLT, ei-fataali KE, 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		
Tutkimuspulaatio	4 541 potilasta, joille tehtiin lonkan kokotekonivelleikkaus			2 509 potilasta, joille tehtiin lonkan kokotekonivelleikkaus			2 531 potilasta, joille tehtiin polven kokotekonivelleikkaus		
Hoitoannos ja hoidon kesto leikkauksen jälkeen	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 päivää	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 35 ± 4 päivää	P	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 35 ± 4 päivää	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 päivää	p	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä 12 ± 2 päivää	Enoksapariini 40 mg kerran päivässä 12 ± 2 päivää	p
VTE yhteensä	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Merkittävä 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 %)	
Vakavat verenvuodot	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 annoksella 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 ja KE:n hoito sekä 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 1 197 potilasta, joilla oli SLT tai KE, uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyn osalta. Hoitoa jatkettiin toiset 6 tai 12 kuukautta potilailla, jotka olivat jo saaneet 6–12 kuukauden ajan hoitoa laskimotromboemboliaan tutkijan kliinisen arvion perusteella. Rivaroksabaania annoksella 20 mg kerran päivässä 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 -valmistetta ja kerran päivässä annettua rivaroksabaania 10 mg -valmistetta verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg 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 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, ja 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 hoidon 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, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) arvioituna 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 hoidon kesto	Rivaroxaban ^{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 ($\leq$ 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 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 hoidon 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 ($\leq$ 0,1 %)	2 ($\leq$ 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 hoidon 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	Asetyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä N=1 131
Hoidon keston mediaani	349 [189–362] päivää	353 [190–362] päivää	350 [186–362] päivää

[interkvartaaliväli]			
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.

asetyyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20–0,59)

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

asetyyylisalisyylihappo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14–0,47)

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

⁺⁺ Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyyylisalisyylihappo 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 Rivaroxaban 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 keuhkoemboolian 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. Sairaalahoitoon johtaneiden verenvuototapahtumien määrä oli sataa potilasvuotta kohti 0,31 kallon sisäistä verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

Potilaat, joilla on suuririskinen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, jossa kaikki kolme vasta-ainetestä 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 Rivaroxaban (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61:lle 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 %) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %) varfariiniryhmän potilaalla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaanin 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 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, 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. Suurempina annoksina 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 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 matalampiin rivaroksabaaniannoksiin.

Suussa dispergoituvan kalvoformulaation bioekvivalenssi tablettiin verrattuna on todettu 10 mg:n annoksella paastotilassa sekä 20 mg:n annoksella ravitussa tilassa.

Jakautuminen

Ihmisellä sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta, noin 92–95 %, seerumin albumiinin ollessa tärkein sitova komponentti. Jakautumistilavuus on kohtalainen Vss-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.

Eritysryhmät

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 rivaroksabaani 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 lisääntyä 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 Emax-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, multipelletit vaaleanväriset läikät maksassa) ja yleisten epämuodostumien lisääntynyttä esiintymistä sekä istukan muutoksia havaittiin kliinisesti merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoilta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Povidone K30
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Natriumlauryylisulfaatti
Sukraloosi
Maltodekstriini
Punainen rautaoksidi
Piparmintun maku
Trietyylisitraatti
Glyseroli

6.2 Yhteensopimattomuudet

ei sovelleta

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan, eikä tämä lääkevalmiste vaadi erityiset säilytysolosuhteet.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) <sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten>

Jokainen suussa hajoava kalvo on pakattu 4-kerroksiseen laminaattipakkaukseen (eli paperi/PET/Alu/PE-pussi)

Pakkauskoko

10 Suussa hajoavat kalvot
30 suussa hajoavaa kalvoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.
Vaatimukset.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen luvan myöntämispäivä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 15 mg suussa hajoavat kalvot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 15 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus on tunnettu

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 0,188 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia, katso kohta 4.4.

Apuaineiden täydellinen luettelo on kohdassa 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava kalvo

Vaaleanpunainen, suorakulmainen, suussa liukeneva ohut kalvo. Jokainen kalvo on kooltaan noin 28 x 30 mm ja **paksuudeltaan 0,080 mm**.

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 aikuisille

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

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

Jos Svariya -annos unohtuu, tulee se ottaa välittömästi. Seuraavana päivänä valmisteeseen 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 aikuisille

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 Svarya 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Svarya 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

Jos annos unohtuu 15 mg kahdesti päivässä -hoitovaiheen aikana (päivät 1–21), potilaan pitää ottaa Svarya välittömästi, jotta varmistetaan päivittäinen 30 mg:n annos. Tässä tapauksessa kaksi 15 mg:n suussa hajoavaa kalvoa 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 Svarya 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 Svarya -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.

Svarya -kalvoja ei tule määrätä potilaille, joiden paino on alle 30 kg.

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

Lasten ja nuorten hoitoa on jatkettava vähintään 3 kuukauden ajan. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 12 kuukauden ajan, mikäli se on kliinisesti tarpeellista. Tietoa, joka tukisi annoksen pienentämistä kuuden kuukauden hoidon jälkeen, ei ole saatavilla. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 3 kuukauden hoidon jälkeen on arvioitava yksilöllisesti, ottaen huomioon tromboosin uusiutumisriski 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) Svariya -valmisteeseen

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy:

VKA-hoito tulee keskeyttää ja Svariya -hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on $\leq 3,0$.

- SLT:n ja KE:n hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aikuisille sekä laskimotromboembolioiden hoito ja sen uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla:

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

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

Siirtyminen Svariya -valmisteesta K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

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

Svariya -hoidosta 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 Svariya-hoitoa että VKA-hoitoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä Svariya -annoksesta, mutta ennen seuraavaa Svariya -annosta. Kun

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

Pediatriiset potilaat:

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Svariya -valmisteeseen

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Svariya -valmiste 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 Svariya-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittavat, että plasman rivaroksabaanin pitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Siksi Svariya -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 vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noudatetaan seuraavia annossuosituksia:

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä, suositeltu annos on 15 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: potilaita 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 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Svarya -valmisteen käyttöä ei suositella, koska klinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Svarya 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).

Klinisiä tietoja Svarya -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole saatavilla.

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

Svarya -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa.

Jos rytminsiirrossa hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Svarya -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 Svarya -valmistetta 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 vain vähän 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

Svariya -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

Svariya 15 mg suussa hajoavat kalvot on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Ne otetaan ruoan kanssa joko veden kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.2). Kalvon tulee antaa hajota potilaan suussa ennen kuin se niellään syljen kanssa.

- a) Annospussin avaamiseksi sitä on pidettävä lyhyempi puoli ylöspäin, mikä on merkitty nuolella.
- b) Annospussi on avattava vetämällä osat varovasti erilleen nuolimerkin kohdalta. Kutakin osaa pidetään peukalon ja etusormen välissä käyttämällä yhtä kättä kutakin osaa varten.
- c) Annospussin molemmat osat on repäistävä vastakkaisiin suuntiin, kunnes ne ovat täysin erillään. Suussa hajoava kalvo tulee esiin annospussin toiselle puolikkaalle.
- d) Suussa hajoava kalvo otetaan annospussista kuivilla sormilla ja asetetaan suoraan kielelle. Potilaan suun tulee olla tyhjä. Suussa hajoava kalvo on otettava heti, kun annospussi on avattu.

Tärkeää: Älä käsittele suussa hajoavaa kalvoa märin käsin.

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 (fondaparinuoksi, jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranieteksilatti, apiksabaani jne.), paitsi kun antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

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

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, myös Svariya -valmistetta käytettäessä potilaita on seurattava verenvuodon mahdollisten oireiden havaitsemiseksi. Svariya -

valmistetta suositellaan käytettäväksi varoen tilanteissa, joissa verenvuotoriski on tavallista suurempi. Jos potilaalla ilmenee vakava verenvuoto, valmisteen käyttö on lopetettava (ks. kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaali 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 oireiden ja löydösten 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 vain vähän keskushermostoinfektiota sairastavista lapsipotilaista joilla on aivolaskimo- ja sinustromboosi (ks. kohta 5.1). Verenvuodon riski on huolellisesti arvioitava ennen rivaroksabaanihoidon ja sen aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla aikuispotilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa nousta merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Svarya -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).

Svarya -valmistetta tulisi käyttää varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Svarya -valmisteen käyttöä kohtalaista tai vaikeaa 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

Svarya -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 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). Svariya -valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa siitä, että Svariya takaisi riittävän antikoagulaation tässä potilasryhmässä. Svariya -hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja stentin asetus ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä

Kliinisiä tutkimustuloksia on saatu interventiotutkimuksesta, jossa ensisijainen tavoite oli arvioida hoidon turvallisuutta ei-valvulaarisen eteisvärinän yhteydessä, kun potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti. Tiedot hoidon tehosta tässä potilasryhmässä ovat vähäisiä (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

Svarya -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 Svarya -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 rivaroksabaanin käytöstä 15 mg:n annoksella 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 Svarya -hoitoa saavilla lapsilla ei ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa rivaroksabaanin anto keskeytetään, ja lyhytvaikutteisen parenteraalisen antikoagulantin käyttöä tulee harkita.

Annossuositukset ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Svarya 15 mg -suussa hajoavien kalvojen käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliniseen harkintaan perustuen.

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

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

Tiedot Tietoja apuaineista

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava kalvo, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutusten laajuudesta pediatriisilla potilailla ei ole tietoa. Seuraavassa annettut, aikuisia koskevat yhteisvaikutustiedot ja kohdassa 4.4 annettut 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

Svariya -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itraconatsolilla, 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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 vain vähän.

Hyytymisenestolääkkeet

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

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

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

Kun rivaroksabaania (15 mg) ja 500 mg naprokseenia annettiin samanaikaisesti, verenvuodon keston ei havaittu pidentyneen kliinisesti merkittäväällä 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 asetyyilisalisyylihappo) ja verihiutaleaggregaation estäjillä, sillä nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

SSRI-/SNRI-lääkkeet

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä potilailla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski

samanaikaisen SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, johtuen kyseisten lääkkeiden raportoidusta vaikutuksesta verihiutaleisiin. Kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti rivaroksabaanin kliinisessä ohjelmassa, kaikissa hoitoryhmissä havaittiin merkittävien tai muiden kuin suurten kliinisesti merkittävien verenvuotojen korkeampi ilmaantuvuus.

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-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 siirtymäjaksen aikana, antifaktori Xa -aktiivisuutta, PiCT:tä ja Heptestiä voidaan käyttää, sillä varfariini ei vaikuttanut näihin testeihin. Neljäntenä päivänä viimeisen varfariiniansiirron jälkeen kaikki testit (mukaan lukien PT, aPTT, tekijä Xa -aktiivisuuden estäminen ja ETP) heijastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta.

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoiijat

Kun Rivaroxaban 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 vaikutusmekanismin mukainen (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Svarya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu.

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Svarya 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

Svarya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Svarya 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

Svariya -valmisteella 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).

Kaikkiaan 69 608 aikuista potilasta yhdeksässätoista vaiheen III tutkimuksessa ja 488 lapsipotilasta kahdessa vaiheen II ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa altistettiin rivaroksabaanille.

Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja suurin hoidon kesto aikuisilla ja lapsilla 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
SLT:n, KE:n 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 potilaille, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien	18 244	5 mg samanaikaisesti	47 kuukautta

ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla		asetyyllisäisylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyyllisäisylihapon kanssa	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaani 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 VTE:n	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 rivaroksabaanihoidon yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys 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 pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
Anemia (mukaan lukien vastaavat laboratorioparametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän kasvu) ^A , trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen dermatiitti, angioedeema ja allerginen turvotus		Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivo- ja kallonsisäinen verenvuoto, synkopee			
Silmät				
Silmän verenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, verinen yskös			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuskanava				
Ikenien verenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (mukaan lukien peräsuolen verenvuoto), ruoansulatuskanavan ja vatsan kivut, dyspepsia, pahoinvointi,	Suun kuivuminen			

ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A				
Maksa ja sappi				
Transaminaasien nousu	Maksan vajaatoiminta, bilirubiinin nousu, veren alkalisen fosfataasin nousu ^A , GGT:n nousu ^A	Keltaisuus, bilirubiinin konjugaation nousu (ALT:n samanaikaisen nousun kanssa tai ilman), kolestaasi, hepatiitti (ml. hepatosellulaarinen vaurio)		
Iho ja ihonalaiskudos				
Kutina (mukaan lukien harvinaiset yleisen kutinan tapaukset), ihottuma, mustelmat, ihon ja ihonalainen verenvuoto	Nokkosihottuma		Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksin en epidermaalinen nekrolyysi, DRESS- oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Kipu raajoissa ^A	Hemartroosi	Lihasset		Verenvuodon aiheuttama lihasaitio- oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet				
Urogenitaalisen alueen verenvuoto (ml. hematuria ja menorragia ^B), munuaisten vajaatoiminta (ml. veren kreatiniinipitoisuude n nousu, veren urean nousu)				Munuaisten vajaatoiminta/akuu tti munuaisten vajaatoiminta, joka johtuu verenpuutoksesta, joka aiheuttaa hypoperfuusion, Antikoagulanttiin liittyvä nefropatia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Kuume ^A , perifeerinen turvotus, yleisen voimakkuuden ja energian väheneminen (mukaan lukien väsymys ja voimattomuus)	Huonovointisuus (ml. huonovointisuus)	Paikallinen turvotus ^A		
Tutkimukset				
	LDH:n nousu ^A , lipaasin nousu ^A , amylaasin nousu ^A			

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. leikkauksen jälkeinen anemia ja haavan verenvuoto) kontuusio, haavan erityys ^A		Vaskulaarinen pseudoaneurysm ^{a 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 Svarya -valmisteen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Oireet, löydökset ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks.

kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu 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 käytön yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan tilaa.

Pediatriset potilaat

VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu aikuispotilailla. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Lapsista on saatavilla vain vähän tietoja. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen yltävällä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus aikuisilla ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä. Supratherapeuttisia annoksia koskevaa tietoa ei kuitenkaan ole saatavilla lapsista.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa 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 verenhiyytymistä 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 verihiihtaleisiin 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 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

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

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) 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 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 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 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 (superiority - testi)
Aivohalvaus ja muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Aivohalvaus, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia ja	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265

verisuoniperäinen kuolema			
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 kokoveriysikön 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	250	0,85 (0,70–1,02)

	(1,87)	(2,21)	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 6 704 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä. XANTUS-tutkimuksessa CHADS₂-pistemäärä oli keskimäärin 1,9 ja HASBLED-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 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 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 2 124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja K-vitamiinin antagonistin (VKA) turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään suhteessa 1:1:1, ja 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 verihutioiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopidoogreelia [tai vaihtoehtoinen P2Y₁₂:n estäjä]) ja pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo 1, 6 tai 12 kuukauden ajan

ja sen jälkeen 15 mg rivaroksabaania (tai 10 mg kreatiniinipuhdistuman ollessa 30–49 ml/min) kerran päivässä yhdistettynä pienannoksiseen 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 pienannoksiseen 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: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 antikoagulanttihoidon. 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, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä.

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

Turvallisuuden 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 hoidon 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 määritellyyn 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, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) arvioituna 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 hoidon 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 hoidon 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 hoidon kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 6 tai 12 kuukautta N = 602	Lumelääke 6 tai 12 kuukautta N = 594
Oireinen toistuva VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Oireinen uusiutuva KE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Oireinen uusiutuva SLT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Merkittävät verenvuodot	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

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

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

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

Tutkimuspopulaatio	3 396 potilasta, joilla jatkettiin uusiutuvan VTE:n ehkäisyä		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä N=1 107	Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä N=1 127	Asetyylisalisyylihappo 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 esiintyvyyden 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

propensiteettipisteityksen 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. Sairaalahoitoa vaativien oireita aiheuttavien tai kliinisesti todettujen laskimotromboembolisten/tromboembolisten tapahtumien määrää sataa potilasvuotta kohti vaihteli 0,64 tapahtumasta (95 %:n luottamusväli 0,40–0,97) Britanniassa 2,30 tapahtumaan (95 %:n luottamusväli 2,11–2,51) Saksassa. Sairaalahoitoon johtaneiden verenvuototapahtumien määrä oli sataa potilasvuotta kohti 0,31 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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrialle potilaille

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

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireinen uusiutuva VTE. Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli 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 hoidon 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 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:lle 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 %) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %) varfariiniryhmän potilaalla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rivaroksabaanin 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.

Suussa dispergoituvan kalvoformulaation bioekvivalenssi tablettiin verrattuna on todettu 10 mg:n annoksella paastotilassa sekä 20 mg:n annoksella ravitussa tilassa.

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. Svarya 15 mg suussa hajoava kalvo 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 Vss-arvon ollessa noin 50 litraa.

Pediatriset potilaat

In vitro -tiedot eivät osoita merkittäviä eroja rivaroksabaanin sitoutumisessa plasman proteiineihin lapsilla eri ikäryhmissä ja verrattuna aikuisiin. Rivaroksabaanin laskimoon antamisen jälkeisiä farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista. Lapsilla (ikä 0 – < 18 vuotta) populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen avulla arvioitu Vss 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 eliminoiduu metaboloitumalla niin, että puolet metaboliiteista eliminoiduu 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 eliminoidumisen terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on 5–9 tuntia nuorilla henkilöillä ja 11–13 tuntia vanhemmilla henkilöillä.

Pediatriset potilaat

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

Eriyisryhmät

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 farmakokineetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child–Pugh-luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaani 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 vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja 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. Rivaroksabaanivalmistetta tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Kohtalaista tai 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 Rivaroxaban 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.

Pediatriisilla potilailla, joilla oli akuutti VTE ja joiden saamalla, painon perusteella määrätyillä

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

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-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 Emax-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- 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 lisääntyntä 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

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Povidoni K30
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Natriumlayryylisulfaatti
Sukraloosi
Maltodekstriini
Punainen rautaoksidi
Piparminttuaromi
Trietyylisitraatti
Glyseroli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovelleta

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen suussa hajoava kalvo on pakattu 4-kerroksiseen laminaattipakkaukseen (eli paperi/PET/Alu/PE-annospussi)

Pakkauskoko

10 suussa hajoavaa kalvoa
30 suussa hajoavaa kalvoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä..

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen luvan myöntämispäivä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 20 mg suussa hajoavat kalvot

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus on tunnettu

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 0,250 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia, katso kohta 4.4.

Apuaineiden täydellinen luettelo on kohdassa 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava kalvo

Vaaleanpunainen, suorakulmainen, suussa liukeneva ohut kalvo. Jokainen kalvo on kooltaan noin 28 x 40 mm ja **paksuudeltaan 0,080 mm**.

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 18vuoden 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.

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

Jos Svariya-annos unohtuu, tulee se ottaa välittömästi. Seuraavana päivänä valmisteeseen 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 komorbiditeetteja, tai joille on kehittynyt uusiutuva SLT tai KE pitkäkestoisen estohoidon aikana annoksella Svarya 10 mg kerran päivässä, on harkittava hoitoa annoksella Svarya 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

Jos annos jää väliin 15 mg:n kahdesti päivässä -hoitovaiheessa (päivä 1–21), potilaan tulee ottaa Svarya välittömästi, jotta 30 mg:n Svarya -annos päivässä varmistuu. Tällöin voidaan ottaa kaksi 15 mg:n suussa hajoavaa kalvoa kerralla. Potilaan tulee jatkaa seuraavana päivänä säännöllistä 15 mg:n annosta kahdesti päivässä suositusten mukaisesti. Jos annos jää väliin kerran päivässä annettavan hoidon aikana, potilaan tulee ottaa Svarya välittömästi ja jatkaa seuraavana päivänä kerran päivässä annettavaa hoitoa suositusten mukaisesti. Annosta ei tule kaksinkertaistaa saman päivän aikana väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

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

Alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten Svarya-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:** Suositeltu annos on 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.
- **Paino 50 kg:** Suositeltu annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

Svarya -kalvoja ei tule määrätä potilaille, joiden paino on alle 30 kg.

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

Lasten ja nuorten hoitoa on jatkettava vähintään 3 kuukauden ajan. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 12 kuukauden ajan, mikäli se on kliinisesti tarpeellista. Tietoa, joka tukisi annoksen pienentämistä 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 antagonistista (VKA) Svariya -valmisteeseen

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy:

VKA-hoito tulee keskeyttää ja Svariya -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 pediatriisilla potilailla:

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

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

Siirtyminen Svariya -valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

On olemassa riittämättömän antikoagulaation riski, kun siirrytään Svariya -hoidosta VKA-hoitoon.

Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Svariya saattaa vaikuttaa INR-mittausarvoa kohottavasti.

Svariya -hoidosta 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 Svariya -hoitoa että VKA-hoitoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä Svariya -annoksesta, mutta ennen seuraavaa Svariya -annosta. Kun Svariya -hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat:

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Svariya -valmisteeseen

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

Siirtyminen Svariya -valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

Tähän mennessä saadut kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista potilaista osoittavat, että tässä potilasryhmässä plasman rivaroksabaanin pitoisuus on merkittävästi lisääntynyt. Siksi Svariya -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 vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noudatetaan seuraavia annossuosituksia:

- Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä, suositeltu annos on 15 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).
- SLT:n hoito, KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisy: potilaita 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 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Svariya -valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Svariya 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

Svariya -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa, jos potilas tarvitsee rytminsiirtoa. Jos rytminsiirrossa hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Svariya -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 Svariya -valmistetta 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 vain vähän näyttöä pienennetyn 15 mg:n rivaroksabaaniannoksen käytöstä kerran päivässä (tai 10 mg rivaroksabaania 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

Rivaroksabaanin 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

Svariya 20 mg suussa hajoavat kalvot on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Ne on otettava ruoan kanssa joko veden kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.2). Kalvon tulee antaa hajota potilaan suussa ennen kuin se niellään syljen kanssa.

- a) Annosussin avaamiseksi sitä on pidettävä lyhyempi puoli ylöspäin, mikä on merkitty nuolella.
- b) Pussi on sitten avattava vetämällä osat varovasti erilleen nuolimerkin kohdalta. Kutakin osaa pidetään peukalon ja etusormen välissä käyttämällä yhtä kättä kutakin osaa varten.
- c) Annospussin molemmat osat on repäistävä vastakkaisiin suuntiin, kunnes ne ovat täysin erillään. Suussa hajoava kalvo tulee esiin annospussin toiselle puolikkaalle.
- d) Suussa hajoava kalvo otetaan annospussista kuivilla sormilla ja asetetaan suoraan kielelle. Potilaan suun tulee olla tyhjä. Suussa hajoava kalvo on otettava heti, kun annospussi on avattu.

Tärkeää: Älä käsittele suussa hajoavaa kalvoa märin käsin.

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 verisuonipolkeavuudet.

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

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä 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 Svariya -valmistetta käytettäessä potilaita on seurattava verenvuodon mahdollisten merkkien havaitsemiseksi. Svariya -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 urogenitaali 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 rivaroksabaanihoitoa ja sen aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Svariya -valmisteen käyttöä kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavilla lapsilla ja nuorilla ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Svariya -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. 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 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 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). Svarya -valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa siitä, että Svarya takaisi riittävän antikoagulaation tässä potilasryhmässä. Svarya -hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-ainereaktioita sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, mukaanlukien rivaroksabaani, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-ainereaktio. 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.

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

Svarya -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 Svarya -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 hyötymisenestolääkitystä tromboosiprofylaksina. Tällaisissa tilanteissa Svarya 20 mg -valmisteen 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 Rivaroxabannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua. Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia. Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Svarya -hoitoa saavilla lapsilla ei ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa rivaroksabaanin anto keskeytetään, ja lyhytvaikutteisen parenteraalisen antikoagulantin käyttöä tulee harkita.

Annossuosituksot ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Svarya 20 mg -valmisteen käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliniseen harkintaan perustuen.

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

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

lääkkäät 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

Makrogoliglyserolihydroksisteraatti voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

Voimakkaasti vain toista rivaroksabaanin eliminaatioreiteistä, joko CYP3A4:ää tai P-gp:tä, estävien vaikuttavien aineiden odotetaan lisäävän rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisesti. Esimerkiksi klaritromysiini (500 mg kahdesti päivässä), jota pidetään voimakkaana CYP3A4:n estäjänä ja

kohtalaisena P-gp:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 Cmax-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 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 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 verihituleiden aggregaatioon eikä P-selektiinin tai GPIIb/IIIa-reseptorin tasoihin.

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

SSRI-/SNRI-lääkkeet

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

Varfariini

Potilaiden siirtäminen K-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 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, tekijä Xa -aktiivisuuden estäminen ja ETP) heijastivat vain rivaroksabaanin vaikutusta.

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n 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) 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.

Laboratorioriparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Svariya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu.

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Svariya 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

Svariya -valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Svariya 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

Svariya -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtyily (esiintyvyys: melko harvinainen) ja huimauksen (esiintyvyys: yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on

raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla esiintyy näitä haittavaikutuksia, ei 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 ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa.

Taulukko 1: Tutkittujen potilaiden määrä, kokonaisvuorokausiannos ja suurin hoidon kesto aikuisilla ja lapsilla 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
SLT:n, KE:n 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 täysiaikaisilla vastasyntyneillä ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksaabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	Samanaikaisesti 5 mg asetyyllisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyllisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyllisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta

sairastavilla	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 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 haittatapahtumien keräystapa.

*** Käytössä oli valikoiva haittatapahtumien keräystapa.

Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla rivaroksabaanivalmisteen 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 pediatriisilla potilailla kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
Anemia (ml. vastaavat laboratoriotparametrit)	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				
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)		

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset				
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		
Tutkimukset				
	LDH:n ^A , lipaasin ^A , amylaasin ^A pitoisuuden suureneminen			
Vammat ja myrkytykset				
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (ml. postoperatiivinen anemia ja haavaverenvuoto), kontusio, 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 Svarya -valmisteen 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 urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista 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 Svarya -valmisteen yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan tilaa.

Pediatriset potilaat

VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahdesta vaiheen II ja yhdestä vaiheen III avoimesta aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatrisia potilaita, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen. Turvallisuuslöydökset olivat yleensä samankaltaisia rivaroksabaania ja vertailuvalmistetta saaneilla potilailla eri pediatrisissa ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanihoidossa 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 hättävaiikutukset olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Aikuisilla harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1 960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden

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

Rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen on käytettävissä spesifinen vastalääke aikuisille (andeksaneetti alfa; ks. andeksaneetti alfan valmisteyhtenveto), 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. Systemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllä ei ole tieteellisiä perusteita eikä käytöstä ole kokemuksia rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, 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 verihiihtaleisiin 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 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) vaihtelivat 13 ja 20 sekunnin välillä.

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

Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) 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 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 rivaroksabaania 20 mg 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-analyyssissä 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-analyyssissä esitetään taulukossa 4.

Varfariiniryhmän potilailla INR-arvot olivat terapeutisella 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 (superiority - testi)
Aivohalvaus ja muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0,117
Aivohalvaus, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia ja verisuoniperäinen kuolema	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Aivohalvaus, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, verisuoniperäinen kuolema ja sydäninfarkti	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83–1,03) 0,158
Aivohalvaus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76–1,07) 0,221
Muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308

Sydäninfarkti	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72–1,16) 0,464
---------------	---------------	---------------	------------------------------

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

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 verenvuodo	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, lääkehoidon aikana

* Nimellisesti merkitsevä

Faasi III:n ROCKET AF -tutkimuksen lisäksi on markkinoille tulon jälkeen tehty prospektiivinen, yksihaarainen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XANTUS), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja vakava verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6 704 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä. XANTUS-tutkimuksessa CHADS2-pistemäärä oli keskimäärin 1,9 ja HAS-BLED-pistemäärä oli keskimäärin 2,0 verrattuna ROCKET AF -tutkimuksen 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 1 504 potilasta (joista osa ei ollut käyttänyt aiemmin oraalista antikoagulanttihoitoa, osa oli). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä, ja heille oli varattu aika rytminsiirtoon. Tutkimuksen tarkoitus oli verrata rivaroksabaania ja annossovitettua K-vitamiinin antagonistia (VKA; satunnaistamissuhde 2:1) kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyssä. Tutkimuksessa käytettiin sekä ruokatorven kautta tehtävää sydämen ultraäänikuvausta (TEE) hyödyntävää rytminsiirtoa (1–5 vuorokauden lääkitys ennen toimenpidettä) että perinteistä rytminsiirtoa (vähintään 3 viikon lääkitys ennen toimenpidettä). Ensisijainen tehon päätetapahtuma (aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarisista johtuva kuolema) ilmeni 5 potilaalla (0,5 %) rivaroksabaaniryhmässä (n = 978) ja 5 potilaalla (1,0 %) VKA-ryhmässä (n = 492; riskisuhde 0,50; 95 % 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 2 124 potilasta, joilla oli ei-valvulaarinen eteisvärinä ja joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti primaarisen ateroskleroottisen taudin vuoksi. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri rivaroksabaaniannoksen ja K-vitamiinin antagonistin (VKA) turvallisuutta. Potilaat satunnaistettiin kolmeen eri hoitoryhmään suhteessa 1:1:1, ja 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 vaihtoehtoinen P2Y12:n estäjä]) ja pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo 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 ($\square$ 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, ja 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 hoidon 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, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/VKA-ryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (Time in Target Range INR 2,0–3,0) arvioituna 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 hoidon 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	20

	(1,0 %)	(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 hoidon 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 Rivaroxaban 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 hoidon 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 asetyylisalisyylihappoa 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 asetyylisalisyylihappoon.

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	Asetyylisalisyylihappo 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	0 2 (0,2 %)
Oireinen uusiutuva VTE,	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

sydäninfarkti, aivohalvaus tai muu kuin keskushermostoon liittyvä systeeminen embolia			
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.

asetyyilisäisylihapo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,34 (0,20–0,59)

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

asetyyilisäisylihapo 100 mg kerran päivässä; riskisuhde = 0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä vs. asetyyilisäisylihapo 100 mg kerran päivässä;

riskisuhde = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (nimellinen)

++ Rivaroksabaani 10 mg kerran päivässä vs. asetyyilisäisylihapo 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 jäännösekoittuminen (residual confounding) voi vaikuttaa tuloksiin. Vakioituneet 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 keuhkoemboolian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoittoa vaativien oireita aiheuttavien tai kliinisesti todettujen laskimotromboemboolisten/tromboemboolisten tapahtumien määrä sataa potilasvuotta kohti vaihteli 0,64 tapahtumasta (95 %:n luottamusväli 0,40–0,97) Britanniassa 2,30 tapahtumaan (95 %:n luottamusväli 2,11–2,51) Saksassa. Sairaalahoittoa johtaneiden verenvuototapahtumien määrä oli sataa potilasvuotta kohti 0,31 kallon sisäistä verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

Pediatriset potilaat

VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy 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 rivaroksabaanialtistuksen 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 terapeuttisilla annoksilla fraktioimatonta hepariinia, pienimolekyylisiä hepariinia tai fondaparinuukseja 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	5 (1,5 %, 95 % CI	6 (3,6 %, 95 % CI

paheneminen uusintakuvauksessa	0,6 % - 3,4 %)	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: Turvallisuuksilukokset 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 pediatriassa VTE-populaatiossa ja SLT/KE-aikuispopulaatiossa. Tutkittavien osuus, joilla oli mikä tahansa verenvuoto oli kuitenkin suurempi pediatriassa VTE-populaatiossa verrattuna SLT/KE-aikuispopulaatioon.

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

Tutkijalähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-ainereaktiota sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli korkea tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61:lle 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 %) rivaroksabaaniryhmän potilaalla ja kahdella (3 %) varfariiniryhmän potilaalla.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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. Suussa dispergoituvan kalvoformulaation biologinen ekvivalenssi todettiin tablettiin verrattuna 10 mg:n annokselle paastotilassa sekä 20 mg:n annokselle ravitussa tilassa.

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 suussa hajoavat kalvot 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

In vitro -tiedot eivät osoita merkittäviä eroja rivaroksabaanin sitoutumisessa plasman proteiineihin lapsilla eri ikäryhmissä ja verrattuna aikuisiin. Rivaroksabaanin laskimoon antamisen jälkeisiä farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista. Lapsilla (ikä 0 – < 18 vuotta) populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen avulla arvioitu V_{ss} rivaroksabaanin suun kautta

tapahtuneen annon jälkeen riippuu painosta, on kuvattavissa allometrisellä funktiolla ja on 82,8 kg painavalla henkilöllä keskimäärin 113 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Rivaroksabaani metaboloituu CYP3A4:n, CYP2J2:n ja CYP-entsyymeistä riippumattomien mekanismien kautta. Morfolinonirakenteen oksidatiivinen degradaatio ja aminosidosten hydrolyysi ovat keskeiset biotransformaation kohteet. In vitro -tutkimuksiin perustuen rivaroksabaani on kuljettajaproteiinien P-gp (P-glykoproteiini) ja Bcrp (breast cancer resistance protein) substraatti. Rivaroksabaani esiintyy ihmisen plasmassa pääasiassa muuttumattomana yhdisteenä ilman merkittäviä tai aktiivisia metaboliitteja. Rivaroksabaanin systeeminen puhdistuma on noin 10 l/h, minkä vuoksi se voidaan luokitella aineeksi, jolla on vähäinen puhdistuma. Laskimonsisäisesti annetun 1 mg:n annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on noin 4,5 tuntia. Suun kautta annon jälkeen eliminaatio muuttuu imeytymisrajoitetuksi. Rivaroksabaanin eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on 5–9 tuntia nuorilla henkilöillä ja 11–13 tuntia 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 verrokkiyhmään. 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 rivaroksabaani 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 rivaroksabaanialistuksen lisääntyminen korreloi aikuisilla munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja 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 vaikeaa 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				
2,5–4 h myöhemmin	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 h myöhemmin	151	20,6 (5,69–66,5)	24	15,9 (3,42–45,5)				
b.i.d.	N	6 - < 12 vuotta	N	2 - < 6 vuotta	N	0,5 - < 2 vuotta		

2,5–4 h myöhemmin	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 h myöhemmin	33	26,0 (7,99–94,9)	37	22,2 (0,25–127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 - < 6 vuotta	N	Vastasyntynyt - < 2 vuotta	N	0,5 - < 2 vuotta	N	Vastasyntynyt - < 0,5 vuotta
0,5–3 h myöhemmin	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 h myöhemmin	5	33,2 (18,7–99,7)	23	18,7 (10,1–36,5)	12	21,4 (10,5–65,6)	11	16,1 (1,03–33,6)

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikan/farmakodynaamiikan (PK/PD) suhdetta plasman rivaroksabaanipitoisuuden ja useiden PD-pääte pisteiden (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 Emax-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- ja 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.

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

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Povidone K30
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti

Natriumlauryylisulfaatti
Sukraloosi
Maltodekstriini
Punainen rautaoksidi
Piparmintun maku
Trietyylisitraatti
Glyseroli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovelleta.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen suussa hajoava kalvo on pakattu 4-kerroksiseen laminaattipakkaukseen (eli paperi/PET/Alu/PE-annospussi)

Pakkauskoko

10 suussa hajoavaa kalvoa
30 suussa hajoavaa kalvoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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 valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Itävalta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) toimittamisesta on määritelty 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 riskiarviointisuunnitelma 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 haltijan on tarjottava ennen markkinoille tuloa koulutuspaketti, joka on suunnattu kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa määräävän Svariya -valmistetta.

Koulutuspaketin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta mahdollisesta verenvuotoriskistä Svariya -hoidon aikana ja antaa ohjeita kuinka hallita tätä riskiä.

Lääkärin koulutuspaketin tulee sisältää:

- Valmisteyhteenvedo
- Lääkkeen määrääjän opas
- Potilaskortti [Teksti sisältyy liitteeseen III]

Myyntiluvan haltijan on hyväksyttävä lääkkeen määrääjän oppaan sisältö ja muoto sekä tiedotussuunnitelma kunkin jäsenvaltion kansallisella toimivaltaisella viranomaisella ennen koulutuspaketin jakelua heidän alueillaan. Lääkkeen määrääjän oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuustiedot:

- Tiedot väestöryhmistä, joilla on mahdollisesti suurempi verenvuotoriski
- Suositukset annoksen pienentämiseksi riskiryhmissä
- Ohjeita rivaroksabaanihoidosta pois siirtymiseen sekä rivaroksabaanihoitoon siirtymisestä
- Ohjeistus siitä, että 15 mg ja 20 mg otetaan ruoan kanssa
- Yliannostustilanteiden hallinta

- Hyytymiskokeiden käyttö ja niiden tulkinta
- Kaikkia potilaita on neuvottava koskien seuraavia aiheita:
 - Verenvuodon oireet ja löydökset ja ohjeistus, milloin hakeutua tervydenhoitohenkilöstön hoitoon.
 - Hoidon noudattamisen merkitys
 - Ohjeistus siitä, että 15 mg ja 20 mg otetaan ruoan kanssa
 - Jokaisessa pakkauksessa oleva potilaskortti on pidettävä aina mukana
 - Potilaan tulee ilmoittaa terveydenhuollon ammattilaisille, että he käyttävät Svarya -valmistetta, jos he tarvitsevat leikkaushoitoa tai heille tehdään jokin invasiivinen toimenpide.

Myyntiluvan haltijan on myös annettava jokaisessa lääkepakkauksessa potilaskortti, jonka teksti on liitteessä III.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT
ULKOKARTONKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 10 mg suussa hajoava kalvo

rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen suussa hajoava kalvo sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoavat kalvot

10 suussa hajoavaa kalvoa

30 suussa hajoavaa kalvoa

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

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Svariya 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, jossa on yksilöllinen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT
ULKOKARTONKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 15 mg suussa hajoavat kalvot

rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava kalvo sisältää 15 mg rivaroksabaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoavat kalvot

10 suussa hajoavaa kalvoa

30 suussa hajoavaa kalvoa

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

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Svariya 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, jossa on yksilöllinen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT
ULKOKARTONKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 20 mg suussa hajoavat kalvot

rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava kalvo sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoavat kalvot

10 suussa hajoavaa kalvoa

30 suussa hajoavaa kalvoa

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

Valmiste on säilytettävä alkuperäispakkauksessaan. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Svariya 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, jossa on yksilöllinen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LIUSKOISSA ON OLTAVA VÄHIMMÄISTIEDOT
PUSSIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

LOT

5. MUUTA

Kuori tästä

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LIUSKOISSA ON OLTAVA VÄHIMMÄISTIEDOT
PUSSIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 15 mg suussa hajoavat kalvot
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

LOT

5. MUUTA

Kuori tästä

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LIUSKOISSA ON OLTAVA VÄHIMMÄISTIEDOT
PUSSIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Svariya 20 mg suussa hajoavat kalvot
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Koanaa Healthcare Spain, S.L

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

LOT

5. MUUTA

Kuori tästä

B. PAKKAUSSELOSTE

POTILASKORTTI

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg suussa hajoavat kalvot]

Potilaskortti

Shilpa (logo)

Svariya 10 mg (valintaruutu, johon merkitään määrätty annos)

Svariya 15 mg (valintaruutu, johon merkitään määrätty annos)

Svariya 20 mg (valitse ruutu määrätyn annoksen merkitsemiseksi)

♦ Pidä tämä kortti aina mukanas

♦ Esitä tämä kortti jokaiselle lääkärille tai hammaslääkärille ennen hoitoa

Käytän Svariya (rivaroksabaani) -antikoagulanttihoitoa

Nimi:

Osoite:

Syntymäaika:

Paino

Muut lääkkeet / sairaudet:

Hätätapauksessa ilmoita:

Lääkärin nimi:

Lääkärin puhelinnumero:

Lääkärin leima:

Ilmoita myös:

Nimi:

Puhelin

Suhde potilaaseen:

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille:

♦ INR-arvoja ei tule käyttää, koska ne eivät ole luotettava mittari Svariya -lääkkeen antikoagulanttivaikutukselle.

Mitä minun tulisi tietää Svariya -valmisteesta?

♦ Svariya ohentaa verta, mikä estää vaarallisten verihyytymien muodostumisen.

♦ Svariya on otettava tarkasti lääkärin määräämällä tavalla. Jotta verihyytymien ehkäisy olisi mahdollisimman tehokasta, **älä koskaan jätä annosta väliin.**

♦ Älä lopeta Svariya -lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä veritulppien riski voi kasvaa.

♦ Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle kaikista muista lääkkeistä, joita käytät tällä hetkellä, olet käyttänyt äskettäin tai, joiden käytön aiot aloittaa, ennen kuin aloitat Svariya -hoidon.

♦ Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, että käytät Svariya -valmistetta ennen leikkausta tai invasiivista toimenpidettä.

Milloin minun tulee kysyä neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta?

Kun otat Svariya -lääkettä tai muuta verenohennuslääkettä, on tärkeää olla tietoinen sen mahdollisista sivuvaikutuksista. Verenvuoto on yleisin sivuvaikutus. Älä aloita Svariya -lääkkeen käyttöä, jos tiedät, että sinulla on verenvuotoriski, ilman että olet ensin keskustellut asiasta lääkärisi kanssa. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin verenvuotoon liittyvistä oireista:

♦ kipu

♦ turvotus tai epämukavuus

♦ päänsärky, huimaus tai heikkous

♦ epätavalliset mustelmat, nenäverenvuoto, ikenien verenvuoto, haavat, joiden verenvuoto kestää pitkään

- ♦ normaalia voimakkaampi kuukautisvuoto tai emätinverenvuoto
- ♦ verta virtsassa, joka voi olla väriltään vaaleanpunaista tai ruskeaa. Ulosteesi voi olla punaista tai mustaa.
- ♦ veren yskiminen tai oksentaminen tai kahvinporoja muistuttavan aineen oksentaminen

Miten Svariya otetaan?

- ♦ Parhaan suojan varmistamiseksi Svariya
 - 10 mg voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman
 - 15 mg on otettava ruoan kanssa
 - 20 mg on otettava ruoan kanssa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Svariya 10 mg suussa hajoavat kalvot rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön, koska se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Svariya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Svariya -valmistetta
3. Miten Svariya otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Svariya:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muut tiedot

1. Mitä Svariya on ja mihin sitä käytetään

Svariya sisältää vaikuttavana aineena rivaroksabaania ja sitä käytetään aikuisilla

- veritulppien ehkäisyyn laskimoissa lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen. Lääkäri on määrännyt tämän lääkkeen sinulle, koska leikkauksen jälkeen sinulla on kohonnut riski saada veritulppia.
- jalkojen laskimoiden (syvä laskimotromboosi) ja keuhkojen verisuonten (keuhkoembolia) veritulppien hoitoon sekä jalkojen ja/tai keuhkojen verisuonten veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn.

Svariya kuuluu antitromboottisten lääkkeiden ryhmään. Se toimii estämällä veren hyytymistekijän (tekijä Xa) toimintaa ja vähentämällä siten veren taipumusta hyytyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Svariya -valmistetta

Älä ota Rivaroxaban Koana -valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineosalle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa
- jos sinulla on jokin sairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), paitsi jos vaihdat antikoagulanttihoitoa tai saat hepariinia laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka lisää verenvuotoriskiä
- jos olet raskaana tai imetät

Älä ota Svariya -valmistetta ja kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Svariya -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Svariya -valmisteen käytön suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten esimerkiksi seuraavissa tilanteissa:
 - kohtalainen tai vaikea munuaissairaus, koska munuaisten toiminta voi vaikuttaa lääkkeen pitoisuuteen elimistössäsi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), kun vaihdat antikoagulanttihoitoa tai kun saat hepariinia laskimoon tai valtimoon sen pitämiseksi auki (katso kohta ”Muut lääkkeet ja Svariya”)
 - verenvuotohäiriöt
 - erittäin korkea verenpaine, jota ei saada hallintaan läkehoidolla
 - mahalaukun tai suoliston sairaudet, jotka voivat aiheuttaa verenvuotoa, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai ruokatorven tulehdus, esim. gastroesofageaalisen refluksitaudin (sairaus, jossa mahahappo nousee ruokatorveen) tai mahalaukussa, suolistossa, sukuelimissä tai virtsateissä sijaitsevien kasvainten vuoksi
 - ongelma silmän takaosan verisuonissa (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täyttyneet mädällä (keuhkoputken laajentuma), tai aiempi keuhkoverenvuoto
- jos sinulla on sydänlappäproteesi
- jos tiedät, että sinulla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka lisää veritulppien riskiä), kerro siitä lääkärillesi, joka päättää, onko hoitoa tarpeen muuttaa.
- jos lääkäri toteaa, että verenpaineesi on epävakaata tai jos suunnitteilla on jokin toinen hoito tai kirurginen toimenpide verihyytymän poistamiseksi keuhkoistasi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svariya -lääkkeen ottamista. Lääkäri päättää, voidaanko sinua hoitaa tällä lääkkeellä ja onko tilaasi seurattava tarkemmin.

Jos sinulle on tehtävä leikkaus

- On erittäin tärkeää, että otat Svariya -valmistetta ennen leikkausta ja sen jälkeen tarkasti lääkärin määräämänä ajankohtana.
- Jos leikkaukseen liittyy katetrin asentaminen tai injektion antaminen selkärankaan (esim. epiduraalipuudutuksen tai spinaalipuudutuksen tai kivunlievityksen vuoksi):
 - on erittäin tärkeää ottaa Svariya tarkasti lääkärin määräämän aikaan
 - ilmoita välittömästi lääkäriille, jos tunnet jalkojen puutumista tai heikkoutta tai sinulla on suolisto- tai virtsarakko-ongelmia anestesian päättymisen jälkeen, koska tällöin tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Svariya 10 mg suussa hajoavaa kalvoa **ei suositella alle 18-vuotiaille**. Sen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkkeet ja Svariya

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

- Jos käytät
 - joitakin sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä vain iholle
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon, kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion/AIDS:in hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muut veren hyytymistä vähentävät lääkkeet (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdusta ja kipua lievittävät lääkkeet (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedaronia, joka on lääke sydämen rytmihäiriöiden hoitoon

- joitain masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI))

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svarya -valmisteen ottamista, koska Svarya -valmisteen vaikutus voi voimistua. Lääkäri päättää, pitäisikö sinua hoitaa tällä lääkkeellä ja pitäisikö sinua seurata tarkemmin.

Jos lääkäri katsoo, että sinulla on kohonnut riski saada maha- tai suolistohaavaumia, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavahoitoa.

- Jos käytät
 - epilepsian hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (fenytoini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytettävää kasvirohdosta
 - rifampisiinia, antibiootti

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svarya -valmisteen ottamista, koska Svarya -valmisteen vaikutus voi heikentyä. Lääkäri päättää, pitäisikö sinua hoitaa Svarya -valmisteella ja pitäisikö sinua seurata tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Svarya -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Svarya -valmisteen käytön aikana. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi, joka päättää, miten sinua tulee hoitaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Svarya voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtyilyä (harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Älä aja autoa, polkupyörää tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Svarya sisältää makroglyserolihydroksistearaattia ja natriumia

Makroglyserolihydroksistearaatti voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava kalvo, eli se on käytännössä ”natriumiton”.

3. Miten Svarya otetaan

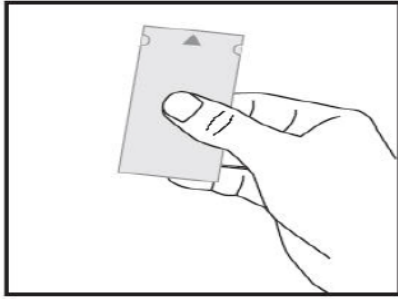
Käytä tätä lääkettä aina tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Kysy lisätietoja lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Svarya 10 mg suussa hajoavat kalvot ovat suun kautta otettavia ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa sekä veden kanssa tai ilman vettä. Anna kalvon hajoa suussa ennen kuin nielet sen syljen mukana.

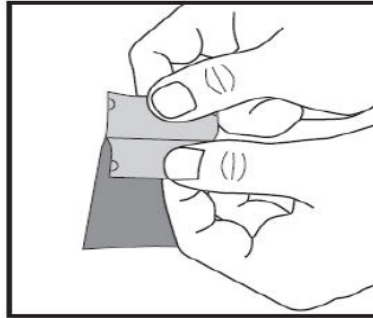
Svarya -valmisteen käsittelyohjeet

Tärkeää: Älä käsittele suussa hajoavaa kalvoa märillä käsillä.

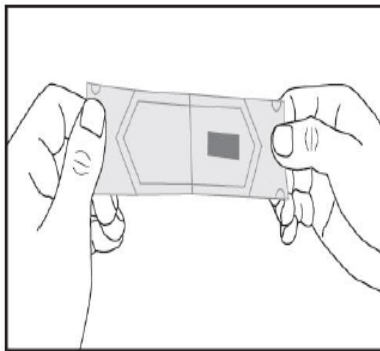
- Ota annospussi, etsi nuolen merkki lyhyemmästä sivusta ja pidä annospussia tällä puolella ylöspäin.



- b) Irrota pussin molemmat osat varovasti nuolen kohdalta. Nyt voit pitää kumpaakin osaa peukalon ja etusormen välissä, käyttäen kumpaakin kättä.



- c) Repäise pussin molemmat osat varovasti vastakkaisiin suuntiin, kunnes ne irtoavat toisistaan. Suussa hajoava kalvo on nyt näkyvissä ja se on toisen pussinpuoliskon päällä.



- d) Ota suussa hajoava kalvo kuivilla sormilla pussista ja laita se suuhusi suoraan kielelle. Se hajoaa nopeasti, joten se on helppo niellä.



Suussa hajoava kalvo laitetaan suuhun, kielen päälle. Suun tulee olla tyhjä ja sormien kuivat ennen suussa hajoavan kalvon laittamista kielen päälle. Kalvo tulee ottaa heti, kun pussi on avattu.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

- Verihyytymien ehkäisy laskimoissa lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen
Suositeltu annos on yksi Svarya 10 mg suussa hajoava kalvo kerran päivässä.
- Jalkojen laskimoiden verihyytymien ja keuhkojen verisuonten verihyytymien hoitoon sekä verihyytymien uusiutumisen ehkäisyyn

Vähintään 6 kuukautta kestäneen veritulppien hoidon jälkeen suositeltu annos on joko yksi 10 mg:n suussa hajoava kalvo kerran päivässä tai yksi 20 mg:n suussa hajoava kalvo kerran päivässä. Lääkäri on määrännyt sinulle Svarya 10 mg:n suussa hajoavan kalvon kerran päivässä.

Svarya 10 mg suussa hajoava kalvo voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Milloin Svarya otetaan

Ota suussa hajoava kalvo päivittäin, kunnes lääkäri kääkee lopettamaan.

Yritä ottaa suussa hajoava kalvo samaan aikaan joka päivä, jotta muistat sen helpommin.

Lääkäri päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Verihyytymien ehkäisy laskimoissa lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen:

Ota ensimmäinen suussa hajoava kalvo 6–10 tuntia leikkauksen jälkeen.

Jos sinulle on tehty suuri lonkkaleikkaus, otat yleensä suussa hajoavaa kalvoa 5 viikon ajan.

Jos sinulle on tehty suuri polvileikkaus, otat yleensä suussa hajoavaa kalvoa 2 viikon ajan.

Jos otat enemmän Svarya -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liikaa Svarya -suussa hajoavaa kalvoa. Liian suuren Svarya -annoksen ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Svarya -valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Ota seuraava suussa hajoava kalvo seuraavana päivänä ja jatka sitten suussa hajoavan kalvon ottamista kerran päivässä normaalisti.

Älä ota kaksinkertaista annosta unohtuneen suussa hajoavan kalvon korvaamiseksi.

Jos lopetat Svarya -valmisteen ottamisen

Älä lopeta Svarya -lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, koska Svarya estää vakavan sairauden kehittymisen.

Jos sinulla on lisää kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös tämä lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden vastaavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden tavoin Svarya voi aiheuttaa verenvuotoa, joka voi olla hengenvaarallista. Liiallinen verenvuoto voi johtaa äkilliseen verenpaineen laskuun (sokki). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

• Verenvuodon oireet

- verenvuoto aivoihin tai kallon sisään (oireita voivat olla päänsärky, toispuolinen heikkous, oksentelu, kouristukset, tajunnan heikkeneminen ja niskan jäykkyys. Vakava lääketieteellinen hätätilanne. Hakeudu välittömästi lääkäriin!)
- pitkä tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkous, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengenahdistus, rintakipu tai angina pectoris

Lääkäri voi päättää pitää sinut tarkkailussa tai muuttaa hoitoa.

- **Vakavien ihoreaktioiden oireet**

- leviävä voimakas ihottuma, rakkulat tai limakalvovauriot, esim. suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkereaktio, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelinten tulehdusta, verimuutoksia ja systeemistä sairautta (DRESS-oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia (enintään 1 henkilöllä 10 000 henkilöstä).

- **Vakavien allergisten reaktioiden oireet**

- kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus; nielemisvaikeudet; nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet; äkillinen verenpaineen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (angioedeema ja allerginen turvotus; saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- punasolujen väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpeutta ja heikkoutta tai hengenahdistusta
- verenvuoto mahassa tai suolistossa, urogenitaalinen verenvuoto (mukaan lukien veri virtsassa ja runsas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ikenien verenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmänvalkuaiseen)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (hematooma, mustelmat)
- veren yskiminen
- verenvuoto ihosta tai ihon alta
- verenvuoto leikkauksen jälkeen
- veren tai nesteen tihkuminen leikkaushaavasta
- raajojen turvotus
- kipu raajoissa
- munuaisten toimintahäiriö (voi näkyä lääkärin tekemissä testeissä)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireina voi olla huimaus tai pyörtyminen seisomaan noustessa)
- yleisen voimakkuuden ja energian väheneminen (heikkous, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, ihon kutina
- verikokeissa voi näkyä joidenkin maksaentsyymien pitoisuuden nousua

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- verenvuoto aivoihin tai kallon sisään (katso edellä, verenvuodon oireet)
- nivelverenvuoto, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta
- trombosytopenia (verihiutaleiden, eli veren hyyttymistä edistävien solujen, vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voi näkyä lääkärin tekemissä testeissä)
- verikokeissa voi näkyä bilirubiinin, joidenkin haiman tai maksan entsyymien tai verihiutaleiden määrän nousu
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen sykkeen kiihtyminen
- suun kuivuminen
- nokkosihottuma

Harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä)

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi (sappivirtauksen heikkeneminen), hepatiitti, mukaan lukien hepatosellulaarinen vaurio (maksatulehdus, mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- paikallinen turvotus

- veren kertyminen (hematooma) nivusiin sydänleikkauksen komplikaationa, jossa katetri asetetaan jalan valtimoon (pseudoaneurysma)

Hyvin harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä)

- eosinofiilien, eli erään granulosyytteihin kuuluvan valkusolutyyppin, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume), kertyminen

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- munuaisten vajaatoiminta vaikean verenvuodon jälkeen
- verenvuoto munuaisissa, joskus veren esiintyminen virtsassa, mikä johtaa munuaisten toimintahäiriöön (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- verenvuodon jälkeen ilmenevä paineen nousu jalkojen tai käsivarsien lihaksissa, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntohäiriöitä, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon jälkeinen lihasaitio-oireyhtymä)

Haittavaikutusten ilmoittaminen

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, keskustele asiasta lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Tämä koskee myös mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista autat lisäämään tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Svarya -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja kussakin annospussissa EXP-merkinnän jälkeen ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä on kyseisen kuukauden viimeinen päivä.

Tuote on säilytettävä alkuperäispakkauksessa, eikä tämä lääkevalmiste vaadi erityisiä säilytyslämpötilaolosuhteita.

Älä hävitä lääkkeitä jäteveden tai talousjätteen mukana. Kysy apteekista, miten hävittää lääkkeitä, joita et enää käytä. Nämä toimenpiteet auttavat suojelemaan ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muut tiedot

Mitä Svarya sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani
- Muut aineet ovat
- mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, povidoni K30, makrogoliglyserolihydroksistearaatti, natriumlauryylisulfaatti, sukraloosi, maltodekstriini, punainen rautaoksidi, piparminttuaromi, trietyylisitraatti, glyseroli

Miltä Svarya näyttää ja pakkauksen sisältö

Svarya 10 mg suussa hajoavat kalvot on vaaleanpunainen, suorakulmainen, suussa hajoava ohut kalvo.

Jokainen suussa hajoava kalvo on pakattu 4-kerroksiseen laminaattipakkaukseen (eli paperi/PET/Alu/PE-annospussi).

Pakkauskoko

10 suussa hajoavaa kalvoa
30 suussa hajoavaa kalvoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

Valmistaja

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Itävalta

Tietoa tästä lääkkeestä saat ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkkeestä on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla:
<https://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Svariya 15 mg suussa hajoavat kalvot

Svariya 20 mg suussa hajoavat kalvot

rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön, koska se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Svariya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Svariya -valmistetta
3. Miten Svariya -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Svariya -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muut tiedot

1. Mitä Svariya on ja mihin sitä käytetään

Svariya sisältää vaikuttavana aineena rivaroksabaania.

Svariya käytetään aikuisilla

- aivojen (aivohalvaus) ja muiden kehon verisuonten veritulppien ehkäisyyn, jos sinulla on epäsäännöllinen sydämen rytmihäiriö, jota kutsutaan ei-valvulaariseksi eteisvärinäksi.
- jalkojen laskimoiden (syvä laskimotromboosi) ja keuhkojen verisuonten (keuhkoembolia) veritulppien hoitoon sekä jalkojen ja/tai keuhkojen verisuonten veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn.

Svariya käytetään alle 18-vuotiailla ja vähintään 30 kg painavilla lapsilla ja nuorilla:

- verihyytymien hoitoon ja verihyytymien uusiutumisen ehkäisyyn laskimoissa tai keuhkojen verisuonissa vähintään 5 päivän kestäneen verihyytymien hoitoon käytettävien injektoitavien lääkkeiden alkuhoidon jälkeen.

Svariya kuuluu antitromboottisten lääkkeiden ryhmään. Se toimii estämällä veren hyytymistekijän (tekijä Xa) toimintaa ja vähentämällä siten veren taipumusta hyytyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Svariya -valmistetta

Älä ota Svariya -valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineosalle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa
- jos sinulla on jokin sairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), paitsi jos vaihdat antikoagulanttihoitoa tai saat hepariinia laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka lisää verenvuotoriskiä
- jos olet raskaana tai imetät

Älä ota Svariya -valmistetta ja kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Svariya -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Svariya -valmisteen käytön suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten esimerkiksi seuraavissa tilanteissa:
 - vaikea munuaissairaus aikuisilla ja kohtalainen tai vaikea munuaissairaus lapsilla ja nuorilla, koska munuaisten toiminta voi vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen elimistössäsi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), kun vaihdat antikoagulanttihoitoa tai kun saat hepariinia laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (katso kohta ”Muut lääkkeet ja Svariya”)
 - verenvuotohäiriöt
 - erittäin korkea verenpaine, jota ei saada hallintaan lääkkehoidolla
 - mahalaukun tai suoliston sairaudet, jotka voivat aiheuttaa verenvuotoa, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai ruokatorven tulehdus, esim. gastroesofageaalisen refluksitaudin (sairaus, jossa mahahappo nousee ruokatorveen) tai mahalaukussa, suolistossa, sukuelimissä tai virtsateissä sijaitsevien kasvainten vuoksi
 - ongelma silmän takaosan verisuonissa (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täyttyneet mädällä (keuhkoputken laajentuma), tai aiempi keuhkoverenvuoto
- jos sinulla on sydänläppäproteesi
- jos tiedät, että sinulla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka lisää veritulppien riskiä), kerro siitä lääkärillesi, joka päättää, onko hoitoa muutettava.
- jos lääkäri toteaa, että verenpaineesi on epävakaata tai jos suunnitteilla on jokin toinen hoito tai kirurginen toimenpide verihyytymän poistamiseksi keuhkoistasi

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svariya -lääkkeen ottamista. Lääkäri päättää, voidaanko sinua hoitaa tällä lääkkeellä ja onko tilaasi seurattava tarkemmin.

Jos sinulle on tehtävä leikkaus

- on erittäin tärkeää, että otat Svariya -valmistetta ennen leikkausta ja sen jälkeen tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Jos leikkaukseen liittyy katetrin asentaminen tai injektion antaminen selkärankaan (esim. epiduraalipuudutuksen, spinaalipuudutuksen tai kivunlievityksen vuoksi):
 - on erittäin tärkeää, että otat Svariya ennen ja jälkeen injektion tai katetrin poistamisen tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti
 - ilmoita välittömästi lääkärille, jos tunnet jalkojen puutumista tai heikkoutta tai sinulla on suolisto- tai virtsarakkiongelmia anestesian päättymisen jälkeen, koska tällöin tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Svariya -suussa hajoavaa kalvoa **ei suositella alle 30 kg painaville lapsille.**

Svariya:n käytöstä lapsilla ja nuorilla aikuisten käyttöaiheissa ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkkeet ja Svariya

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

- Jos käytät
 - joitakin sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä vain iholle
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon, kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion/AIDS :in hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)

- muut veren hyytymistä vähentävät lääkkeet (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
- tulehdusta ja kipua lievittävät lääkkeet (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
- dronedarona, joka on lääke sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- joitain masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI))

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svariya -valmisteen ottamista, koska Svariya -valmisteen vaikutus voi voimistua. Lääkäri päättää, pitäisikö sinua hoitaa tällä lääkkeellä ja pitäisikö sinua seurata tarkemmin.

Jos lääkäri katsoo, että sinulla on kohonnut riski saada maha- tai suolistohaavaumia, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavahoitoa.

- Jos käytät
 - epilepsian hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytettävää kasvirohdosta
 - rifampisiiniä, antibiootti

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Svariya -valmisteen ottamista, koska Svariya -valmisteen teho voi heikentyä. Lääkäri päättää, pitäisikö sinua hoitaa Svariya -valmisteella ja pitäisikö sinua seurata tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Svariya -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Svariya -valmisteen käytön aikana. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi, joka päättää, miten sinua tulee hoitaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Svariya voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtyminen (harvinainen haittavaikutus) (katso kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Älä aja autoa, polkupyörää tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Svariya sisältää makrogolglyserolihydroksistearaattia ja natriumia

Makroglyserolihydroksistearaatti voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia. Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava kalvo, eli se on käytännössä ”natriumiton”.

3. Miten Svariya -valmistetta otetaan

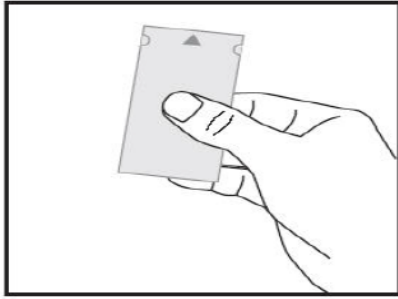
Käytä tätä lääkettä aina tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Kysy lisätietoja lääkäriltä tai apteekista, jos et ole varma.

Svariya 15 mg ja 20 mg suussa hajoavat kalvot ovat suun kautta otettavia ja ne otetaan ruoan kanssa, joko veden kanssa tai ilman. Anna kalvon hajoa suussa ennen kuin nielet sen syljen mukana.

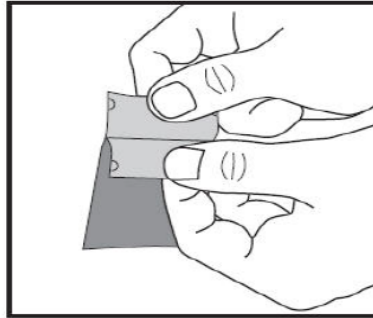
Svariya:n käsittelyohjeet

Tärkeää: Älä käsittele suussa hajoavaa kalvoa märillä käsillä.

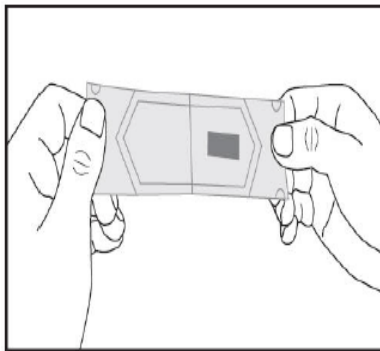
- Ota annospussi, etsi nuolipainike lyhyemmästä sivusta ja pidä annospussia tällä puolella ylöspäin.



- b) Irrota pussin molemmat osat varovasti nuolen kohdalta. Nyt voit pitää kumpaakin osaa peukalon ja etusormen välissä, käyttäen kumpaakin kättä.



- c) Repäise pussin molemmat osat varovasti vastakkaisiin suuntiin, kunnes ne irtoavat toisistaan. Suussa hajoava kalvo on nyt näkyvissä ja se on toisen pussinpuoliskon päällä.



- d) Ota suussa hajoava kalvo kuivilla sormilla pussista ja laita se suuhusi suoraan kielelle. Se hajoaa nopeasti, joten se on helppo niellä.



Suussa hajoava kalvo laitetaan suuhun, kielen päälle. Suun tulee olla tyhjä ja sormien kuivat ennen suussa hajoavan kalvon asettamista kielen päälle. Se tulee ottaa heti, kun annospussi on avattu.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Aikuiset

- Aivojen verihyytymien (aivohalvaus) ja muiden verisuonten veritulppien ehkäisyyn Suositeltu annos on yksi Svarya 20 mg suussa hajoava kalvo kerran päivässä. Jos sinulla on munuaisongelmia, annosta voidaan pienentää yhteen Svarya 15 mg suussa hajoavaan kalvoon kerran päivässä.
- Jos tarvitset toimenpiteen sydämen tukkeutuneiden verisuonten hoitamiseksi (ns. perkutaaninen sepelvaltimoint interventio, PCI, jossa asetetaan stentti), on vain vähän näyttöä annoksen pienentämisestä yhteen Svarya 15 mg suussa hajoavaan kalvoon kerran päivässä (tai yhteen Svarya 10 mg suussa hajoavaan kalvoon kerran päivässä, jos munuaisesi eivät toimi kunnolla) klopido greelin kaltaisen verihiutaleiden toimintaa estävän lääkkeen lisäksi.
- Jalkojen laskimoiden ja keuhkojen verisuonten veritulppien hoitoon sekä veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn Suositeltu annos on yksi Svarya 15 mg suussa hajoava kalvo kahdesti päivässä ensimmäisten 3 viikon ajan. Kolmen viikon jälkeen suositeltu annos on yksi Svarya 20 mg suussa hajoava kalvo kerran päivässä. Vähintään 6 kuukauden veritulppien hoidon jälkeen lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa joko yhdellä 10 mg:n suussa hajoavalla kalvolla kerran päivässä tai yhdellä 20 mg:n suussa hajoavalla kalvolla kerran päivässä. Jos sinulla on munuaisongelmia ja otat yhden Svarya 20 mg suussa hajoavan kalvon kerran päivässä, lääkäri voi päättää vähentää annosta 3 viikon hoidon jälkeen yhteen Svarya 15 mg suussa hajoavaan kalvoon kerran päivässä, jos verenvuotoriski on suurempi kuin uuden veritulpan riski.

Lapset ja nuoret

Svarya -annos riippuu ruumiinpainosta, ja sen laskee lääkäri.

- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on 30–50 kg**, on yksi **Svarya 15 mg suussa hajoava kalvo** kerran päivässä.
- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on 50 kg tai enemmän**, on yksi **Svarya 20 mg suussa hajoava kalvo** kerran päivässä.

Ota jokainen Svarya -annos juoman (esim. veden tai mehun) kanssa aterian yhteydessä. Ota suussa hajoava kalvo päivittäin suunnilleen samaan aikaan. Aseta hälytys muistuttamaan sinua.

Vanhemmille tai hoitajille: tarkkaile lasta varmistaaksesi, että koko annos otetaan.

Koska Svarya -annos perustuu ruumiinpainoon, on tärkeää käydä säännöllisesti lääkärin vastaanotolla, koska annosta saattaa olla tarpeen muuttaa painon muuttuessa.

Älä koskaan säädä Svarya -annosta itse. Lääkäri säätää annosta tarvittaessa.

Älä jaa suussa hajoavaa kalvoa yrittäessäsi antaa vain osan annoksesta. Jos tarvitaan pienempi annos, käytä vaihtoehtoista rivaroksabaanivalmistetta (rakeet oraaliseen suspensioon).

Jos annos tulee ulos tai oksennat

- alle 30 minuuttia Svarya -valmisteen ottamisen jälkeen, ota uusi annos.
- yli 30 minuuttia Svarya -valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota uutta annosta. Ota tässä tapauksessa seuraava Svarya -annos tavalliseen aikaan.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos oksennat annoksen toistuvasti Svarya -valmisteen ottamisen jälkeen.

Milloin Svarya otetaan

Ota suussa hajoava kalvo (kalvot) joka päivä, kunnes lääkäri käskää lopettamaan.

Yritä ottaa suussa hajoava kalvo (kalvot) samaan aikaan joka päivä, jotta muistat sen helpommin.

Lääkäri päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Aivojen verihyytymien (aivohalvaus) ja muiden verisuonten veritulppien ehkäisyyn:

Jos sydämen rytmi on palautettava normaaliksi kardioversio-nimisellä toimenpiteellä, ota Svarya lääkärin määräämänä aikana.

Jos unohdat ottaa Svariya -valmistetta

Aikuiset, lapset ja nuoret:

Jos otat yhden 20 mg:n suussa hajoavan kalvon tai yhden 15 mg:n suussa hajoavan kalvon kerran päivässä ja olet unohtanut annoksen, ota se heti, kun muistat. Älä ota useampaa kuin yhtä suussa hajoavaa kalvoa päivässä unohtuneen annoksen korvaamiseksi. Ota seuraava suussa hajoava kalvo seuraavana päivänä ja jatka sitten yhden suussa hajoavan kalvon ottamista kerran päivässä.

Aikuiset:

Jos otat yhden 15 mg:n suussa hajoavan kalvon kahdesti päivässä ja olet unohtanut annoksen, ota se heti, kun muistat. Älä ota enempää kuin kaksi 15 mg:n suussa hajoavaa kalvoa yhden päivän aikana. Jos unohdat ottaa annoksen, voit ottaa kaksi 15 mg:n suussa hajoavaa kalvoa samanaikaisesti, jolloin saat yhteensä kaksi suussa hajoavaa kalvoa (30 mg) yhden päivän aikana. Seuraavana päivänä sinun tulee jatkaa yhden 15 mg:n suussa hajoavan kalvon ottamista kahdesti päivässä.

Jos otat enemmän Svariya -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liikaa Svariya -suussa hajoavaa kalvoa. Liian suuren Svariya -annoksen ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos lopetat Svariya -valmisteen käytön

Älä lopeta Svariya -valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, koska Svariya hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on lisää kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös tämä lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Muiden vastaavien veren hyytymistä estävien lääkkeiden tavoin Svariya voi aiheuttaa verenvuotoa, joka voi olla hengenvaarallista. Liiallinen verenvuoto voi johtaa äkilliseen verenpaineen laskuun (sokki). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Verenvuodon oireet**

- verenvuoto aivoihin tai kallon sisään (oireita voivat olla päänsärky, toispuolinen heikkous, oksentelu, kouristukset, tajunnan heikkeneminen ja niskan jäykkyys. Vakava lääketieteellinen hätätilanne. Hakeudu välittömästi lääkäriin!)
- pitkä tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkous, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengenahdistus, rintakipu tai angina pectoris

Lääkäri voi päättää pitää sinut tarkkailussa tai muuttaa hoitoa.

- **Vakavien ihoreaktioiden oireet**

- leviävä voimakas ihottuma, rakkulat tai limakalvovauriot, esim. suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkereaktio, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelinten tulehdusta, verimuutoksia ja systeemistä sairautta (DRESS-oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia (enintään 1 henkilöllä 10 000 henkilöstä).

- **Vakavien allergisten reaktioiden oireet**

- kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus; nielemisvaikeudet; nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet; äkillinen verenpaineen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat hyvin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (angioedeema ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista sivuvaikutuksista aikuisilla, lapsilla ja nuorilla

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- punasolujen väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpeutta ja heikkoutta tai hengenahdistusta
- vatsan tai suoliston verenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto (mukaan lukien veri virtsassa ja runsas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ikenien verenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmänvalkuaiseen)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (hematooma, mustelmat)
- veren yskiminen
- verenvuoto ihosta tai ihon alta
- verenvuoto leikkauksen jälkeen
- veren tai nesteen tihkuminen leikkaushaavasta
- raajojen turvotus
- kipu raajoissa
- munuaisten toimintahäiriö (voi näkyä lääkärin tekemissä testeissä)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireina voi olla huimaus tai pyörtyminen seisomaan noustessa)
- yleisen voimakkuuden ja energian väheneminen (heikkous, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, ihon kutina
- verikokeissa voi näkyä joidenkin maksaentsyymien pitoisuuden nousu

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- verenvuoto aivoihin tai kallon sisään (katso edellä, verenvuodon oireet)
- verenvuoto nivelessä, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta
- trombosytopenia (verihiutaleiden, eli veren hyytymistä edistävien solujen, vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriöt (voivat näkyä lääkärin tekemissä testeissä)
- verikokeissa voi näkyä bilirubiinin, joidenkin haiman tai maksan entsyymien tai verihiutaleiden määrän nousu
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen sykkeen kiihtyminen
- suun kuivuminen
- nokkosihottuma

Harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä)

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi (sappivirtauksen heikkeneminen), hepatiitti, mukaan lukien hepatosellulaarinen vaurio (maksatulehdus, mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti)
- paikallinen turvotus
- veren kertyminen (hematooma) nivusiin sydänleikkauksen komplikaationa, jossa katetri asetetaan jalan valtimoon (pseudoaneurysma)

Hyvin harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä)

- eosinofiilien, eli erään granulosyytteihin kuuluvan valkosolutyypin, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume), kertyminen

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- munuaisten vajaatoiminta vakavan verenvuodon jälkeen
- verenvuoto munuaisissa, joskus veren esiintyminen virtsassa, mikä johtaa munuaisten toimintahäiriöön (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- verenvuodon jälkeen ilmenevä paineen nousu jalkojen tai käsivarsien lihaksissa, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntohäiriöitä, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon jälkeinen lihasaitio-oireyhtymä)

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Yleisesti ottaen Svarya -hoidon yhteydessä lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla havaitut haittavaikutukset ja ne olivat pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Lapsilla ja nuorilla useammin havaitut haittavaikutukset:

Hyvin yleinen (saattaa vaikuttaa yli 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- päänsärky
- kuume
- nenäverenvuoto
- oksentelu

Yleinen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- sydämen sykkeen nousu
- verikokeissa voi näkyä bilirubiinin (sappiväriaineen) nousu
- trombosytopenia (verihiutaleiden, eli veren hyytymistä edistävien solujen, vähäinen määrä)
- voimakas kuukautisvuoto

Melko harvinainen (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- verikokeissa voi näkyä bilirubiinin alaluokan (suora bilirubiini, sappiväriaine) nousu

Haittavaikutusten ilmoittaminen

Jos saat haittavaikutuksia, keskustele asiasta lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Tämä koskee myös mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista autat lisäämään tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Svarya -valmisteen säilyttäminen

Pidä tämä lääke lasten ulottumattomissa.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja kussakin pussissa EXP mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä on kyseisen kuukauden viimeinen päivä.

Tuote on säilytettävä alkuperäispakkauksessa, eikä tämä lääkevalmiste vaadi erityisiä säilytyslämpötilaolosuhteita.

Älä hävitä lääkkeitä jäteveden tai talousjätteen mukana. Kysy apteekista, miten hävittää lääkkeet, joita et enää käytä. Nämä toimenpiteet auttavat suojelemaan ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muut tiedot

Mitä Svarya sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani
- Muut aineet ovat
- mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, povidoni K30, makrogolglyserolihydroksistearaatti, natriumlauryylisulfaatti, sukraloosi, maltodekstriini, punainen rautaoksidi, piparminttuaromi, trietyylisitraatti, glyseroli.

Miltä Svarya näyttää ja pakkauksen sisältö

Svarya 15 mg ja 20 mg suussa hajoavat kalvot on valkoinen () vaaleanpunainen suorakulmainen, suussa hajoava ohut kalvo.

Jokainen suussa hajoava kalvo on pakattu 4-kerroksiseen laminaattipakkaukseen (eli paperi/PET/Alu/PE-pussi).

Pakkauskoko

10 suussa hajoavaa kalvoa

30 suussa hajoavaa kalvoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Koanaa Healthcare Spain, S.L.
Carretera Nacional 340,
numero 122, 4º 4a,
08960 Sant Just Desvern (Barcelona),
Espanja

Valmistaja

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Itävalta

Tietoa tästä lääkkeestä saat ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK /

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkkeestä on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla:

<https://www.ema.europa.eu>