

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 33,92 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarteiden säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”2,5” ja kolmio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 2,5 mg kaksi kertaa päivässä.

- Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

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

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

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

- Sepel-/ääreisvaltimotauti

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

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

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

- Akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sepel-/ääreisvaltimotauti

Samanaikainen antitromboottinen hoito

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

Xarelto-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa 2,5 mg kaksi kertaa päivässä otettuna yhdessä kaksinkertaisen antitromboottisen hoidon kanssa on tutkittu

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

Annoksen unohtuminen

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

Siirtyminen K-vitamiinien antagonisteista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

Parenteraalisen antikoagulantin ensimmäinen annos annetaan, kun seuraava Xarelto-annos otettaisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

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

Paino

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

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

Xarelto-valmisteen 2,5 mg tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi Xarelto-valmisteen 2,5 mg tablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Xarelto on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Tablettien murskaaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkitsevä verenvuoto.

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

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

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

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

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

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

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

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

Useissa potilaiden alaryhmissä on tavallista suurempi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Tämän vuoksi arvioitaessa Xarelto-valmisteen käyttöä samanaikaisesti kaksinkertaisen antitromboottisen hoidon kanssa potilaille, joilla tiedetään olevan kohonnut verenvuotoriski, on huomioitava aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy. Lisäksi näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8).

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Xarelto-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

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

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID), asetyylisalisyylihapolla tai trombosyyttiaggregaation estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeet). Potilaille, joilla on haavaisen gastrointestinaalisairauden vaara, voidaan harkita asianmukaista ennaltaehkäisevää hoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Potilaiden, jotka saavat Xarelto-valmistetta ja antitromboottisia lääkkeitä, tulee saada samanaikaisesti steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä vain siinä tapauksessa, että edut ovat verenvuotoriskiä suuremmat.

Muut verenvuodon riskitekijät

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

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

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

- jotka ovat ≥ 75 -vuotiaita ja saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidoogreelin tai tiklopidiinin kanssa. Hoidon yksilöllinen hyöty-riskiarvio on tehtävä säännöllisin väliajoin.
- joiden paino on alhainen (< 60 kg) ja jotka saavat samanaikaisesti pelkkää asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa yhdessä joko klopidoogreelin tai tiklopidiinin kanssa.

- Tutkimustiedot osoittavat, että sepelvaltimotautipotilaat, joilla on vaikea-asteinen, oireinen sydämen vajaatoiminta saattavat hyötyä rivaroksabaanihoidosta muita vähemmän (ks. kohta 5.1).

Syöpäpotilaat

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

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

Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

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

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneet potilaat

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

Potilaat, joilla on sepel-/ääreisvaltimotauti

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

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

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 Xarelto 2,5 mg -tablettien käytöstä antitromboottisten

lääkkeiden kanssa ei ole kliinisiä kokemuksia. Trombosyyttiaggregaation estäjien käyttö on lopetettava valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti. Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatettrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.2). Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa.

Annossuosituksot ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

Tietoja apuaineista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

Voimakkaasti vain toista rivaroksabaanin eliminaatioreiteistä, joko CYP3A4:ää tai P-gp:tä, estävien vaikuttavien aineiden odotetaan lisäävän rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisesti. Esimerkiksi klaritromysiini (500 mg kahdesti päivässä), jota pidetään voimakkaana CYP3A4:n estäjänä ja kohtalaisena P-gp:n estäjänä, nosti rivaroksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi. Yhteisvaikutus klaritromysiinin kanssa ei todennäköisesti ole kliinisesti

merkittävä suurimmalle osalle potilaista, mutta se saattaa olla merkitsevä suuren riskin potilaille. (Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat: ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Hyttymisenestolääkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla 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 eräissä 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 protrombiinajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (yksilöllinen INR-arvo voi nousta jopa

arvoon 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

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

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n 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 mäkikuismaute (*Hypericum perforatum*)) kanssa 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

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

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

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa imettävillä naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimukset osoittavat rivaroksabaanin erittyvän maitoon. Sen vuoksi Xarelto 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. Uros- ja naarasrotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xarelto-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pyörtyilyn (melko harvinainen) ja huimauksen (yleinen) kaltaisia haittavaikutuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

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

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

Taulukko 2. Verenvuoto-* ja anemiatapahtumien ilmaantuvuus rivaroksabaanille altistuneilla potilailla kaikissa päätökseen saatetuissa, aikuisilla ja lapsilla 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 [#]	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 Xarelto-valmisteen 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 aikuispotilaille vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen* sekä pediatrialle potilaille kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa

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

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

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

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

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

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

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

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen Xarelto-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. määrittämisestä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään.

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

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

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häitatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [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 haittavaikutuksien havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Rivaroksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten palautumista terveillä aikuisilla (n=22) tarkastelleessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden erityyppisen protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) kerta-annosten (50 IU/kg) vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetyt protrombiinikompleksikonsentraatit olivat kolmea hyytymistekijää sisältävä PCC (hyytymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyytymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyytymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyytymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyytymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyytymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9). Myös aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti. Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen määrittämiseen. Rutiininomainen koagulaatioparametrien tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanihoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa -testeillä (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

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

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

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

kuin lumelääkettä saaneilla (ks. taulukko 6). Esiintyvyyksluvut jakautuivat kuitenkin tasaisesti rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä koskien kuolemaan johtaneiden verenvuotojen komponentteja, laskimonsisäistä inotrooppista lääkehoitoa vaativaa hypotensiota ja verenvuodon vaatimia kirurgisia toimenpiteitä.

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

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

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

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

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

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

* tilastollisesti parempi

** nimellisesti merkitsevä

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

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

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

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

** nimellisesti merkitsevä

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

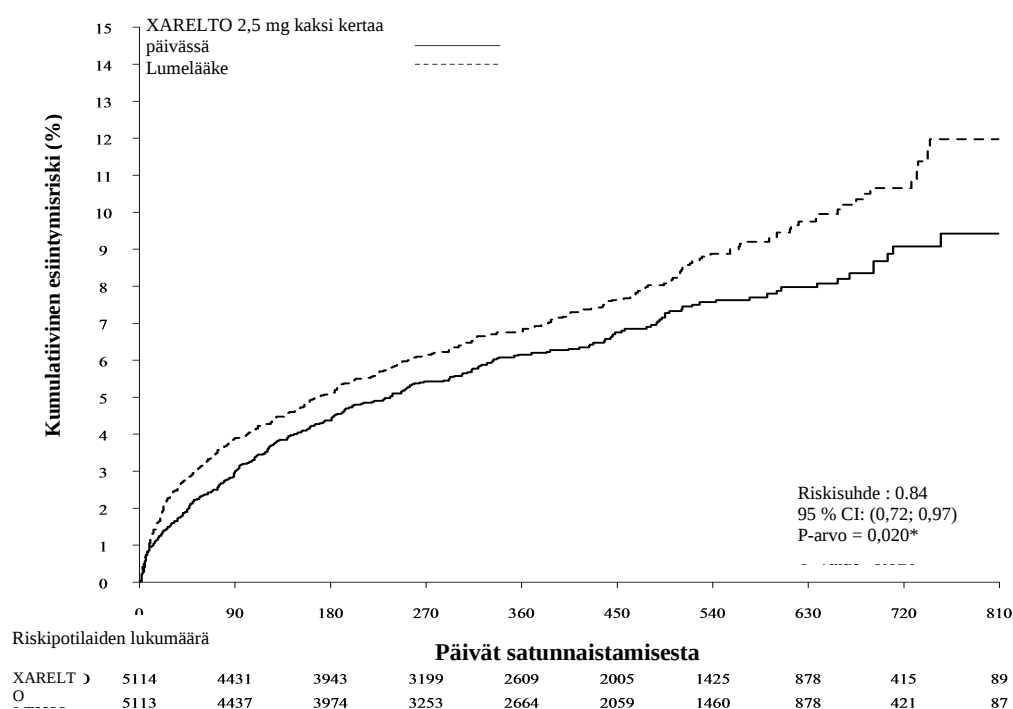
Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joilla on ollut äskettäin sepelvaltimotautikohtaus ^{a)}	
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg, kahdesti päivässä, N=5115 n (%) Riskisuhde (95 % CI) p-arvo ^{b)}	Lumelääke N=5125 n (%)
Ei ohitusleikkaukseen liittyvä, TIMI:n mukaan suuri verenvuoto	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77)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

a) turvallisuuspopulaatio, lääkeshoidon aikana

b) verrattuna lumelääkkeeseen; Logrank-testin p-arvo

* tilastollisesti merkitsevä

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



Sepel-/ääreisvaltimotauti

Vaiheen III COMPASS-tutkimus (27 395 potilasta, 78,0 % miehiä, 22,0 % naisia) osoitti rivaroksabaanin tehon ja turvallisuuden kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen yhdistelmäpäätetapahtuman ehkäisyssä sepelvaltimotautipotilailla tai oireista ääreisvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla on suuri iskeemisten tapahtumien riski. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 23 kuukautta ja pisin seuranta-aika 3,9 vuotta.

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

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

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

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

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

Turvallisuuden ensisijaisessa päätetapahtumassa (modifioidut ISTH:n merkittävät verenvuototapahtumat) havaittiin merkittävää kasvua potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 2,5 mg kaksi kertaa päivässä yhdessä 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain 100 mg asetyylisalisyylihappoa (ks. taulukko 8). Tehon ensisijaisessa päätetapahtumassa rivaroksabaani 2,5 mg kahdesti päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä -hoito-ohjelman havaittu hyöty pelkän asetyylisalisyylihapon 100 mg:n päivittäisannoksen antamiseen verrattuna oli riskisuhteena ilmaistuna 0,89 (95 % CI 0,7–1,1) ≥ 75 -vuotiailla potilailla (esiintyvyys: 6,3 % vs. 7,0 %) ja 0,70 (95 % CI 0,6–0,8) < 75 -vuotiailla potilailla (3,6 % vs. 5,0 %). Modifioidun ISTH:n merkittävän verenvuodon kohdalla havaittu riskin kasvu oli riskisuhteena ilmaistuna 2,12 (95 % CI 1,5–3,0) ≥ 75 -vuotiailla potilailla (5,2 % vs. 2,5 %) ja 1,53 (95 % CI 1,2–1,9) < 75 -vuotiailla potilailla (2,6 % vs. 1,7 %).

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

Taulukko 7: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

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

a) hoitoaiekeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

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

* Ensisijaisen tehon päätetapahtuman alenema oli tilastollisesti korkeampi.

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

Taulukko 8: Vaiheen III COMPASS-tutkimuksen turvallisuutta koskevat tulokset

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

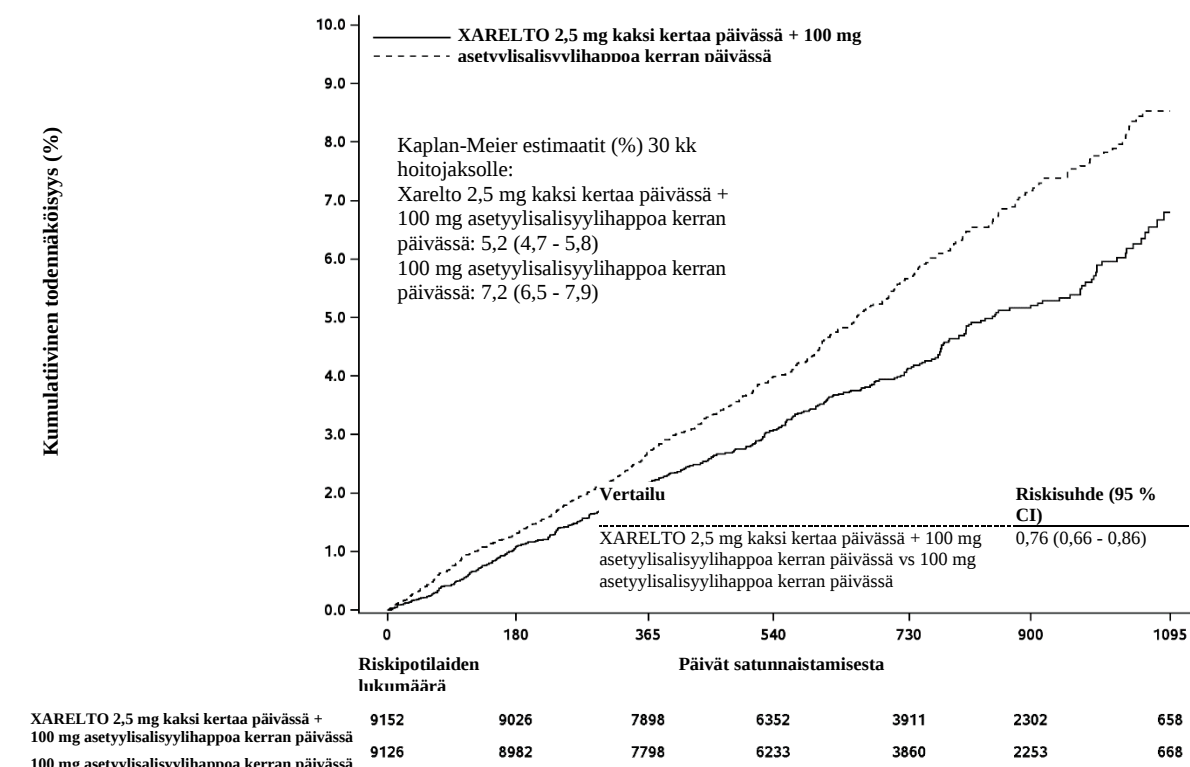
Tutkimuspopulaatio	Sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavat potilaat ^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä, N=9 152 n (kum. riski- %)	100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä N=9 126 n (kum. riski- %)	Riskisuhde (95 % CI) p-arvo ^{b)}
- uusintaleikkausta vaatinut verenvuoto leikkausalueella (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- sairaalahoitoa vaatinut verenvuoto (ei kuolemaan johtanut, ei kriittisessä elimessä, ei uusintaleikkausta vaatinut)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- vähintään yksi yö sairaalassa	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- ei öitä sairaalassa	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Merkittävä kallonsisäinen verenvuoto	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) hoitoaikeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit

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

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

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



CI: luottamusväli

Oireisen ääreisvaltimotaudin takia äskettäin tehty alaraajan revaskularisaatiotoimenpide

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

Seuranta kesti keskimäärin 24 kuukautta ja enintään 4,1 vuotta. Tutkimukseen otettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 67 vuotta, ja 17 % potilaista oli yli 75-vuotiaita. Mediaaniaika indeksirevaskularisaatiotoimenpiteen ja tutkimushoidon aloittamisen välillä oli kokonaispopulaatiossa 5 päivää (6 päivää kirurgisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen ja 4 päivää endovaskulaarisen revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, hybriditoimenpiteet mukaan lukien). Yhteensä 53,0 % potilaista sai taustalla lyhytkestoista klopidoorelihoitoa, jonka mediaanikesto oli 31 päivää.

Tutkimussuunnitelman mukaan tutkimushoito voitiin aloittaa mahdollisimman pian mutta kuitenkin viimeistään 10 päivää onnistuneen, tutkimukseenottokriteerit täyttävän revaskularisaatiotoimenpiteen jälkeen, kun hemostaasi oli saavutettu.

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

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

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

Tutkimuspopulaatio	Potilaat, joille oli oireisen ääreisvaltimotaudin takia tehty äskettäin alaraajan revaskularisaatiotoimenpide^{a)}		
Hoitoannos	Rivaroksabaani 2,5 mg kaksi kertaa päivässä ja 100 mg asetyylisalisyylihappoa kerran päivässä, N = 3 286 n (kum. riski-%)^{c)}	100 mg asetyylisalisyylihap-poa kerran päivässä N = 3 278 n (kum. riski-%)^{c)}	Riskisuhde (95 % CI)^{d)}
Ensisijainen tehon päätetapahtuma^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043^{e)}*
- sydäninfarkti	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- iskeeminen aivohalvaus	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- akuutti raajan iskemia ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- vaskulaarisista syistä johtuva suuri amputaatio	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Toissijainen tehon päätetapahtuma			
Suunnittelematon indeksiraajan revaskularisaatio raajan iskemian uusiutumisen takia	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Sairaalahoito sepelvaltimon tai ääreisvaltimon tromboosin takia (kumpi tahansa alaraaja)	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Kaikki kuolemansyyt	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
Laskimotromboemboliatap ahtumat	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} Hoitoaikeen mukainen analyysijoukko, ensisijaiset analyysit; ICAC:n arvioima.

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

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

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

^{e)} Yksitahoinen p-arvo perustuu log-rank-testiin, jossa osituksen faktorina on käytetty toimenpiteen tyyppiä ja klopidogreelin käyttöä hoidon yhteydessä.

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

* Tilastollisesti suurempi tehon päätetapahtuman vähenemä.

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

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

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

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

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

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

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

Sepelvaltimotauti, johon liittyy sydämen vajaatoiminta

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

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

Tehon ensisijainen analyysi (yhdistetty päätetapahtuma, johon sisältyi kokonaiskuolleisuus, sydäninfarkti tai aivohalvaus) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneen ryhmän ja lumelääkettä saaneen ryhmän välillä (HR 0,94; 95 %:n

luottamusväli 0,84–1,05; $p = 0,270$). Kokonaiskuolleisuuden osalta rivaroksabaanin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroa tapahtumien lukumäärässä (tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohden 11,41 vs. 11,63; HR 0,98; 95 %:n luottamusväli: 0,87–1,10; $p = 0,743$). Sydäninfarktin osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden (rivaroksabaani vs. lumelääke) oli 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,63–1,08; $p = 0,165$), ja aivohalvauksen osalta tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden oli 1,08 vs. 1,62 (HR 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,47–0,95; $p = 0,023$). Turvallisuuksiin koskeva ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (eli kuolemaan johtaneet verenvuodot tai verenvuodot kriittiseen tilaan, joihin liittyi pysyvän vammautumisen mahdollisuus) todettiin 18 (0,7 %) potilaalla 2,5 mg rivaroksabaania kaksi kertaa päivässä saaneessa ryhmässä ja 23 (0,9 %) potilaalla lumelääkettä saaneessa ryhmässä (HR 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,43–1,49; $p = 0,484$). ISTH:n merkittävät verenvuototapahtumat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi rivaroksabaaniryhmässä verrattuna lumeryhmään (tapahtumien lukumäärä 100 potilasvuotta kohden: 2,04 vs. 1,21, HR 1,68; 95 %:n luottamusväli: 1,18–2,39; $p = 0,003$). COMPASS-tutkimuksessa lievää ja keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaryhmässä hoidon vaikutus oli samankaltainen kuin koko tutkimuspotilasjoukossa (ks. kohta Sepel-/ääreisvaltimotauti).

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

Tutkijalähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli korkea tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61: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 Xarelto-valmisteen 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 suuri (80–100 %) tablettiannoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg riippumatta siitä, onko ihminen paastonnut tai ruokaillut. Ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta rivaroksabaanin AUC- ja C_{max} -arvoihin annoksen ollessa 2,5 mg ja 10 mg. Rivaroksabaani 2,5 mg ja 10 mg tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Rivaroksabaanin farmakokinetiikka on likimain lineaarinen noin 15 mg kerran päivässä annokseen saakka. Suurempana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30–40 %.

Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu sen vapautumiskohdasta ruoansulatuskanavassa. Annettaessa rivaroksabaanirakeita pohjukaissuoleen raportoitiin 29 %:n lasku AUC-arvossa ja 56 %:n lasku C_{max} -arvossa verrattuna tablettien käyttöön. Altistus laskee vielä enemmän rivaroksabaanin vapautuessa ileumissa tai nousevassa paksusuoleessa. Näin ollen on vältettävä rivaroksabaanin

antamista mahalaukusta distaalisesti, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten rivaroksabaanialtistusta.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Eri-ryhmät

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

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

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin 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 hyyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski mukaan lukien Child Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin 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, joilla on sepelvaltimotauti ja jotka ovat saaneet rivaroksabaania aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn annoksella 2,5 mg kahdesti päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2–4 tuntia ja noin 12 tuntia annostelun jälkeen (vastaten karkeasti annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 47 (13–123) ja 9,2 (4,4–18) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (2910)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvipakkaukset, joissa 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 tai 196 kalvopäällystettyä tablettia PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 10 x 1 tai 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
100 tabletin moniannospakkaukset, joissa 10 x 10 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 14 kalvopäällystettyä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
HDPE-pullot, joissa on PP-kierrekorkki. Yksi pullo sisältää 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on

vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Enteraalista ravintoa ei tarvita välittömästi 2,5 mg:n tablettien antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,51 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarten säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”10” ja kolmio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Siirtyminen K-vitamiinien antagonistista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

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

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

On olemassa riittämättömän antikoagulaation riski, kun siirrytään Xarelto-hoidosta VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Xarelto saattaa vaikuttaa INR-mittausarvoa kohottavasti. Xarelto-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 Xarelto-hoitoa että VKA-hoitoa, INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta, mutta ennen seuraavaa Xarelto-annosta. Jos Xarelto-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Xarelto 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

Xarelto-valmisteen 10 mg tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siten Xarelto-valmisteen 10 mg tablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Antotapa

Xarelto on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Tablettien murskaaminen

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Xarelto-tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta. Murskattu tabletti voidaan myös antaa mahaletkun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja virtsateiden alue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiasia 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 Xarelto-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 klinisiä hoitopäätöksiä esimerkiksi yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Xarelto-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

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

Fosfolipidivasta-ainereaktioita sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät rivaroksabaania, 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.

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

Xarelto-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 Xarelto-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-/epiduraalihematooman 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 rivaroksabaaniannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

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

Tietoja apuaineista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

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

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

Hyttymisenestolääkkeet

Kun enoksapariinia (40 mg kerta-annos) annettiin yhdessä rivaroksabaanin (10 mg kerta-annos) kanssa, havaittiin additiivinen vaikutus antifaktori Xa -aktiivisuuteen, mutta ei muita vaikutuksia

verenhyytymistutkimuksiin (PT, aPTT). Enoksapariini ei vaikuttanut rivaroksabaanin farmakokinetiikkaan.

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyyttymisenestoaineilla (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 antagonisti varfariinista (INR 2,0–3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0–3,0) johti protrombiiniajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (yksilöllinen INR-arvo voi nousta jopa arvoon 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

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

Jos varfariinin farmakodynaamisia vaikutuksia halutaan testata siirtymäjaksen aikana, INR voidaan mitata rivaroksabaanin C_{trough} -vaiheessa (24 tunnin kuluttua edellisestä 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, 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. 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

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xarelto 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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonais-vuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivä 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon keitettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
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 embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	samanaikaisesti 5 mg asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

Taulukko 2: Verenvuoto-* ja anemiatapahtumien ilmaantuvuus rivaroksabaanille altistuneilla potilailla kaikissa päätökseen saatetuissa, aikuisilla ja lapsilla 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, 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 Xarelto-valmisteen 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, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Iänverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			
Maksa ja sappi				

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

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

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

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

C: havaittu melko harvinaisena aterotromboottisten tapahtumien 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 Xarelto-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 rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli em. määrittämiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään.

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

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [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 haittavaikutuksien havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa maksimaalinen vaikutus ilman keskimääräisen plasmanpitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa tutkittiin fataalin KE:n tai ei-fataalin oireisen uusiutuvan SLT:n tai KE:n ehkäisyä 3 396 potilaalla, joilla oli vahvistettu oireinen SLT ja/tai KE ja jotka olivat jo saaneet 6–12 kuukauden antikoagulanttihoitoa. Potilaat, joilla antikoagulaatiohoidon jatkaminen terapeutisella annoksella oli aiheellista, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Hoidon kesto oli enintään 12 kuukautta riippuen yksilöllisestä satunnaistamispäivästä (mediaani: 351 päivää). Kerran päivässä annettua rivaroksabaani 20 mg -valmistetta ja kerran päivässä annettua rivaroksabaani 10 mg -valmistetta verrattiin kerran päivässä annettuun 100 mg 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 terapeutisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3, 6, ja 12 kuukauden hoitoryhmissä. Enoksapariini/varfariiniryhmässä ei havaittu selvää yhteyttä keskimääräisen tutkimuskeskuksen TTR:n (*Time in Target Range* INR 2,0–3,0), arvioituna samankokoisista kolmanneksissa ja uusiutuvan laskimotukoksen esiintyvyydellä ($P = 0,932$ interaktiolle). Siinä kolmanneksessa, jossa oli korkein TTR-taso, rivaroksabaanin riskisuhde varfariiniin oli 0,69 (95 % CI: 0,35–1,35).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein Choice -tutkimuksessa (ks. taulukko 9) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoa 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 asetyyilisalisyylihappoon.

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

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

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

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

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

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

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 5 142 potilaalla, joilla oli akuutti syvä laskimotukos (SLT). Vakavan verenvuodon esiintyvyys rivaroksabaaniryhmässä oli 0,7 %, uusiutuvan laskimotromboemboolian 1,4 % ja kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden 0,5 %. Potilaan lähtötason ominaisuuksissa oli eroja, kuten ikä, syöpä ja munuaisten vajaatoiminta. Suunnitellun tilastollisen analyysin mukaisesti edellä mainittuja eroja vakioitiin stratifioidussa analyysissä propensiteettipisteytyksen avulla. Tästä huolimatta jäännössekoittuminen (*residual confounding*) voi vaikuttaa tuloksiin. 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 keuhkoembolian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoitoa 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 kallonsisäistä verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

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

Tutkijalähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli korkea tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61: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 Xarelto-valmisteen 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. Korkeampana annoksena rivaroksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä johtaen pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Imeytymisnopeus on pienempi suuremmalla annoksella. Tämä on merkittävämpää paastotilassa kuin ravitussa tilassa. Vaihtelevuus rivaroksabaanin farmakokinetiikassa on kohtalaista yksilöiden välisen variaation (CV %) ollessa 30–40 % lukuun ottamatta leikkauspäivää ja sen jälkeistä päivää, jolloin vaihtelevuus altistumisessa on korkea (70 %).

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Farmakokineettiset tiedot potilailla

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (2910)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Murkatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvipakkaukset, joissa 5, 10, 14, 28, 30 tai 98 kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 10 x 1 tai 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
100 tabletin moniannospakkaukset, joissa 10 x 10 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 5, 10 tai 30 kalvopäällystettyä tablettia
PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
HDPE-pullot, joissa on PP-kierrekorkki. Yksi pullo sisältää 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu

vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Enteraalista ravintoa ei tarvita välittömästi 10 mg:n tablettien antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045.

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,13 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarevuuden säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”15” ja kolmio.

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.

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

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

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

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

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

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

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

Jos annos unohtuu kerran päivässä -hoitovaiheen aikana, potilaan pitää ottaa Xarelto 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 Xarelto-hoito tulee aloittaa vähintään 5 päivää kestäneen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Lasten ja nuorten annos lasketaan painon perusteella.

- Paino 30–50 kg:
Suositeltu annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.
- Paino 50 kg tai enemmän:
Suositeltu annos on 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

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

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

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

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

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

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

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

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

Pediatriset potilaat:

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Xarelto-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) keskeyttämisaikana.

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50–80 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen aikuisista saatujen tietojen ja pediatrisista potilaista saatujen rajallisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2).
- Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Xarelto-valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Xarelto 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).

Kliinisiä tietoja Xarelto-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

Xarelto-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, Xarelto-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 Xarelto-tabletteja annettujen ohjeiden mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet suositukset.

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Aikuiset

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

Tablettien murskaaminen

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

Lapset ja nuoret, joiden paino on 30–50 kg

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

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

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

Tablettien murskaaminen

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, on käytettävä Xarelto-rakeita oraalisuspensiota varten.

Jos oraalisuspensiota ei ole välittömästi saatavilla ja potilaalle määrätty annos on 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania, se voidaan antaa murskaamalla 15 mg:n tai 20 mg:n tabletti ja sekoittamalla se veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

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

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

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

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

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

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

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

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

Paediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla aikuispotilailla plasman rivaroksabaanipitoisuus saattaa nousta merkittävästi (keskimäärin 1,6-kertaiseksi) ja johtaa verenvuotoriskin lisääntymiseen. Xarelto-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). Xarelto-valmistetta tulisi käyttää varoen munuaisten vajaatoimintapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka lisäävät rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Xarelto-valmisteen käyttöä kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastaville lapsille ja nuorille ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät rivaroksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, 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

Xarelto-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 Xarelto-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 Xarelto 15 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai -punktion ja samanaikaiseen rivaroksabaanin käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin pienentämiseksi on otettava huomioon rivaroksabaanin farmakokineettiset ominaisuudet. Epiduraalikatetrin asetus tai poisto ja lannepunktio on parasta ajoittaa hetkeen, jolloin rivaroksabaanin antikoagulanttivaikutuksen arvellaan olevan vähäinen. Yksittäisen potilaan kohdalla riittävän pienen antikoagulanttivaikutuksen tarkka ajankohta ei kuitenkaan ole tiedossa, ja sitä ja diagnostisen toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava. Yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella epiduraalikatetri tulisi poistaa vasta, kun rivaroksabaanin viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 2 x puoliintumisaika eli vähintään 18 tuntia nuorilla aikuispotilailla ja 26 tuntia iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2). Katetrin poistamisen jälkeen seuraava rivaroksabaaniannos tulee antaa aikaisintaan 6 tunnin kuluttua.

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Xarelto-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 Xarelto 15 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

Tietoja apuaineista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

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

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

Hyyttymisenestolääkkeet

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

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

NSAID:t / trombosyyttiaggregaation estäjät

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

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

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

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

SSRI-/SNRI-lääkkeet

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

Varfariini

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

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

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n 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.

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xarelto 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

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

Xarelto-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).

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 aikuisille ja lapsille tehdyissä vaiheen III tutkimuksissa

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon keitettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samankaltainen kuin aikuisilla, jotka saavat SLT:n hoitoon 20 mg rivaroksabaania kerran päivässä	12 kuukautta
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy 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 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	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 Xarelto-valmisteen 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 laboratorioparametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			

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

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

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

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

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

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

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen Xarelto-valmisteen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon jälkeiseen anemiaan. Merkit, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9 ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (nenä, ien, gastrointestinaalikanava ja urogenitaalialue, mukaan lukien epänormaali emätinverenvuoto tai lisääntynyt kuukautisvuoto) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen rivaroksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa ja näkyvän verenvuodon kliinisen merkityksen selvittämisessä, mikäli niitä pidetään tarpeellisina. Verenvuotoriski voi olla korkeampi tietyissä potilasryhmissä, kuten esimerkiksi potilailla, joilla on hyvin korkea hoitoresistentti verenpaine ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4 ”Verenvuotoriski”). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Joissakin tapauksissa anemian seurauksena on havaittu 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 Xarelto-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 aktiivikontrollidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatria potilaita, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen. Turvallisuuslöödykset 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.

Pediatriassa 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 %) pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatriassa potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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 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 valmisteyhteenveto), mutta sen käyttöä lapsille ei ole vahvistettu.

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5–13 tuntia aikuisilla. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (ks. kohta 5.2).

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Turvallisuuspopulaatio, läkehoidon aikana

* Nimellisesti merkitsevä

Faasi III:n ROCKET AF -tutkimuksen lisäksi on markkinoille tulon jälkeen tehty prospektiivinen, yksihaarainen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XANTUS), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien tromboemboliset tapahtumat ja vakava verenvuoto. Tutkimuksessa tarkasteltiin aivohalvauksen ja muun kuin keskushermostoon liittyvän systeemisen embolian ehkäisyä todellisissa hoitotilanteissa. Mukaan otettiin 6 704 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä. XANTUS-tutkimuksessa CHADS₂-pistemäärä oli keskimäärin 1,9 ja HAS-BLED-pistemäärä oli keskimäärin 2,0 verrattuna ROCKET AF -tutkimuksen keskimääräisiin CHADS₂- ja HAS-BLED -pisteisiin, jotka olivat 3,5 ja 2,8. 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 verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen (75 mg klopido greelia [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 pieniannokseen 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 pieniannokseen asetyylisalisyylihappoon.

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

käyttöön, kun ei-valvulaarista eteisvärinää sairastavalle potilaalle tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ja asetettiin stentti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaisia 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 -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 -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413
Oireinen toistuva VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva KE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Oireinen uusiutuva SLT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Oireinen KE ja SLT	0	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Merkittävät verenvuodot	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

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

Einstein Choice -tutkimuksessa (ks. taulukko 10) rivaroksabaani 20 mg- ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoa 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 asetyyilisalisyylihappoon.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Laskimotromboemolioiden 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 fondaparinuksia vähintään 5 päivän ajan, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko rivaroksabaania kehon painoon perustuvina annoksina tai vertailuvalmistetta (hepariinit, 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 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, kardiolipiinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61:lle potilaalle annettiin varfariinia (INR 2,0–3,0). Rivaroksabaaniryhmään satunnaistetuista potilaista 12 %:lle ilmeni tromboembolinen tapahtuma (4 iskeemistä aivohalvausta ja 3 sepevaltimotukosta). 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 Xarelto-valmisteen 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 tablettien ottamisesta.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Lapset saivat rivaroksabaanitablettien tai oraalisuspensiota syöttämisen tai ruokailun aikana tai pian sen jälkeen. Annostelun luotettavuuden varmistamiseksi lapset saivat myös tyypillisen annoksen nestettä.

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

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

Jakautuminen

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

Pediatriset potilaat

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

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.

Erytysryhmät

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

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisäytyi 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).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi aikuisilla munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisäytyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. PT:n pidentyminen lisäytyi 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. Rivaroksabaani-valmistetta tulee käyttää harkiten potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. kohta 4.4).

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavista, vähintään 1-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Farmakokineettiset tiedot potilailla

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

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

Taulukko 13: Tilastollinen yhteenvedo (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 määrittämissärajien (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-päättepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten $E_{\max}$ -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi yleensä tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3–4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-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. verenvuotekomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutuminen, multippelit vaaleanväriset läikät maksassa) ja yleisten epämuodostuminen lisääntynyttä esiintymistä sekä istukan muutoksia havaittiin kliinisesti merkittävässä plasmapitoisuuksissa. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin jälkeläisten elinkyvyn heikkenemistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille.

Rivaroksabaania testattiin nuorilla rotilla enintään 3 kuukauden ajan siten, että hoito aloitettiin 4. päivänä syntymän jälkeen. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (2910)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvipakkaukset, joissa 10, 14, 28, 42 tai 98 kalvopäällystettyä tablettia

PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaukset, joissa 10 x 1 tai 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia

PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.

100 tabletin moniannospakkaukset, joissa 10 x 10 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia

PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Pahvipakkaukset, joissa 14 kalvopäällystettyä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

HDPE-pullot, joissa on PP-kierrekorkki. Yksi pullo sisältää 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Murskatun 15 mg:n tai 20 mg:n rivaroksabaanitabletin antamisen jälkeen on välittömästi annettava enteraalista ravintoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,76 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Punaruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarevuuden säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”20” ja kolmio.

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten Xarelto-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 30–50 kg:
Suositeltu annos on 15 mg rivaroksabaania kerran päivässä. Tämä on enimmäisvuorokausiannos.

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

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

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

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

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

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

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

Pediatriset potilaat:

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

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Xarelto-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) keskeyttämisaikana.

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset:

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50–80 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen aikuisista saatujen tietojen ja pediatrisista potilaista saatujen rajallisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2).
- Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat lapset ja nuoret: Xarelto-valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Xarelto 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

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

Jos rytminsiirrosta hyödynnetään ruokatorven kautta tehtyä sydämen ultraäänikuvausta (TEE) eikä potilas ole aiemmin saanut antikoagulanttihoitoa, Xarelto-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 Xarelto-tabletteja annettujen ohjeiden mukaan. Hoidon

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

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

Pediatriset potilaat

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi tämän valmisteen käyttöä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei suositella muissa käyttöaiheissa kuin VTE:n hoidossa ja VTE:n uusiutumisen ehkäisyssä.

Antotapa

Aikuiset

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

Tablettien murskaaminen

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

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

Lapset ja nuoret, joiden paino on yli 50 kg

Xarelto on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Potilasta tulee kehottaa nielaisemaan tabletti nesteen kanssa. Se tulee ottaa myös ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit tulee ottaa noin 24 tunnin välein.

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

Tablettia ei saa jakaa sen sisältämää annosta pienemmän lääkemäärän ottamiseksi.

Tablettien murskaaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

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

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

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian 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

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

Xarelto-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

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät rivaroksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardiolipiinivasta-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

Xarelto-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 Xarelto-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 Xarelto 20 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

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

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

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Xarelto-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 Xarelto 20 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

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

Tietoja apuaineista

Xarelto sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos 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 Xarelto-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

Hyttymisenestolääkkeet

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

Lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla hyyttymisenestoaineilla (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-vitamiini antagonistista varfariinista (INR 2,0–3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0–3,0) johti protrombiiniajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (yksittäistapauksissa INR-arvo oli jopa 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

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

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusioijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla naisilla ei ole varmistettu. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xarelto 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

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
VTE:n ehkäisy sairailta potilailla	3 997	10 mg	39 päivää
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 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 asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

Taulukko 2: Verenvuoto-* ja anemiatapahtumien ilmaantuvuus rivaroksabaanille altistuneilla potilailla kaikissa päätökseen saatetuissa, aikuisilla ja lapsilla 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 [#]	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 Xarelto-valmisteeseen 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 valmisteeseen 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, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Iänverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			
Maksa ja sappi				

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

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

A: Havaittu VTE:n 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 Xarelto-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 urogenitaali-alue, 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 Xarelto-valmisteen yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan tilaa.

Pediatriset potilaat

VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahdesta vaiheen II ja yhdestä vaiheen III avoimesta aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatria potilaita, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen. Turvallisuuslöydökset olivat yleensä samankaltaisia rivaroksabaania ja vertailuvalmistetta saaneilla potilailla eri pediatria ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanihoitoa saaneilla 412 lapsella ja nuorella

oli samankaltainen kuin aikuisilla ja yhdenmukainen ikään perustuvissa alaryhmissä, joskin potilaiden pieni määrä asettaa arvioinnille rajoituksia.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [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 haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Lapsista on saatavilla vain vähän tietoja. Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus aikuisilla ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä. Supratherapeuttisia annoksia koskevaa tietoa ei kuitenkaan ole saatavilla lapsista.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5-13 tuntia aikuisilla. Lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu puoliintumisaika on lyhyempi (ks. kohta 5.2).

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Turvallisuuspopulaatio, 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 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 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 ($\geq 2,0$). Hoidon jatkuessa K-vitamiinin antagonistin annos säädettiin niin, että PT/INR-arvot pysyivät terapeuttisella alueella 2,0–3,0.

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

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

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

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

Einstein DVT -tutkimuksessa (ks. taulukko 6) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p < 0,0001$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (*superiority*)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,67 ((95 % CI: 0,47–0,95), nimellinen p-arvo $p = 0,027$) rivaroksabaanin eduksi. INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 60,3 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 189 päivää, ja 55,4 %, 60,1 %, ja 62,8 % ajasta 3, 6, 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 -kesto	Rivaroksabaani ^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 731	Enoksapariini/VKA ^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 1 718
Oireinen toistuva VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Oireinen uusiutuva KE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Oireinen uusiutuva SLT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Oireinen KE ja SLT	1 (0,1 %)	0
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Merkittävät verenvuodot	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

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

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

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

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 7) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749–1,684)). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijainen tehon päätetapahtuma ja suuret verenvuodot) riskisuhde oli 0,849 ((95 % CI: 0,633–1,139), nimellinen p -arvo $p = 0,275$). INR-arvot olivat terapeuttisella alueella keskimäärin 63 % ajasta keskimääräisen hoitoajan ollessa 215 päivää, ja 57 %, 62 % ja 65 % ajasta 3, 6, 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 -kesto	Rivaroksabaani^{a)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 419	Enoksapariini/VKA^{b)} 3, 6 tai 12 kuukautta N = 2 413
Oireinen toistuva VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Oireinen uusiutuva KE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Oireinen uusiutuva SLT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Oireinen KE ja SLT	0	2 ($< 0,1$ %)
Kuolemaanjohtava KE / kuolema, jossa KE:aa ei voida sulkea pois	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Merkittävä tai kliinisesti relevantti muu kuin merkittävä verenvuoto	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Merkittävät verenvuodot	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 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. 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 keuhkoembolian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoitoa 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 kallonensisäistä verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,23–0,42), 0,89 maha-suolikanavan verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,67–1,17), 0,44 virtsa- ja sukupuolielimiin liittyvää verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,26–0,74) ja 0,41 muuta verenvuototapahtumaa (95 %:n luottamusväli 0,31–0,54).

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

Potilaita hoidettiin aluksi terapeutisilla annoksilla fraktioimatonta hepariinia, pienimolekyylistä 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 hoitojakson ajan, jonka kesto oli 3 kuukautta (1 kuukausi niiden < 2-vuotiaiden lasten kohdalla, joilla oli CVC-VTE). Lähtötilanteessa tehty diagnostinen kuvantamistutkimus toistettiin päätutkimuksen hoitojakson lopussa, mikäli se oli kliinisesti mahdollista. Tässä vaiheessa tutkimushoito voitiin lopettaa tai sitä voitiin jatkaa yhteensä enintään 12 kuukauden ajan (3 kuukauden ajan niiden < 2-vuotiaiden lasten kohdalla, joilla oli CVC-VTE) tutkijan harkinnan mukaan.

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

VTE uusiutui rivaroksabaaniryhmässä neljällä potilaalla 335:stä ja verrokkiryhmässä viidellä potilaalla 165:stä. Vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan verenvuodon yhdistelmä raportoitiin kymmenellä rivaroksabaanihoitoa saaneella potilaalla 329:stä (3 %) ja kolmella vertailuvalmistetta saaneella potilaalla 162:sta (1,9 %). Kliinistä nettohyötyä (oireinen uusiutuva VTE ja vakavat verenvuototapahtumat) raportoitiin rivaroksabaaniryhmässä neljällä potilaalla 335:stä ja verrokkiryhmässä seitsemällä potilaalla 165:stä. Uusintakuvauksessa veritulppataakan todettiin normalisoituneen 128:lla rivaroksabaanihoitoa saaneista 335 potilaasta ja 43:lla verrokkiryhmän 165 potilaasta. Nämä löydökset olivat yleisesti ottaen samankaltaisia eri ikäryhmissä. Rivaroksabaaniryhmässä oli 119 (36,2 %) lasta, joilla oli mikä tahansa hoidosta aikana ilmennyt verenvuoto ja verrokkiryhmässä 45 (27,8 %) lasta.

Taulukko 11: Tehotulokset päätutkimuksen hoitojakson lopussa

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

*FAS = koko analysoitava populaatio, kaikki satunnaistetut lapset

Taulukko 12: Turvallisuustulokset päätutkimuksen hoitojakson lopussa

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

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

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

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

Tutkijalähtöisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin sokkoutettua päätetapahtumien arviointia, rivaroksabaania verrattiin varfariiniin fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli ollut verisuonitukos ja joilla oli korkea tromboembolisten tapahtumien riski (positiivinen tulos kaikissa kolmessa fosfolipidivasta-ainetestissä: lupusantikoagulantti, kardiolipiinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tutkimukseen osallistui 120 potilasta, ja se keskeytettiin ennenaikaisesti, koska rivaroksabaania saaneilla potilailla oli enemmän tapahtumia. Seuranta kesti keskimäärin 569 päivää. 59:lle satunnaistetulle potilaalle annettiin 20 mg rivaroksabaania (15 mg potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli < 50 ml/min), ja 61: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 Xarelto-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa laskimotukoksen ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Seuraavat tiedot perustuvat aikuisista saatuihin tietoihin.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Lapset saivat rivaroksabaanitabletin tai oraalisuspensiota syöttämisen tai ruokailun aikana tai pian sen jälkeen. Annostelun luotettavuuden varmistamiseksi lapset saivat myös tyyppillisen annoksen nestettä.

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

Rivaroksabaani 20 mg -tabletit tulee ottaa syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

Pediatriset potilaat

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 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.

Eritisyryhmät

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

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisäytyi 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. kohdat 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavista, vähintään 1-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, jotka ovat saaneet rivaroksabaania akuutin SLT:n hoitoon annoksella 20 mg kerran päivässä, geometrinen keskikonsentraatio (90 % ennusteväli) 2–4 tuntia ja noin 24 tuntia annostelun jälkeen (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 määrättyillä rivaroksabaaniannoksilla saavutettiin samankaltainen altistus kuin vuorokausiannosta 20 mg kerran päivässä saaneilla aikuisilla SLT-potilailla, saadut näytteenottovälien geometriset keskipitoisuudet (90 %:n väli), jotka vastasivat suurin piirtein antovälin suurimpia ja pienimpiä pitoisuuksia, esitetään yhteenvetona taulukossa 13.

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

Aikavälit								
o.d.	N	12 - < 18 vuotta	N	6 - < 12 vuotta				
2,5–4 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-päätepisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten $E_{\max}$ -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi yleensä tuloksia paremmin. Käytetyistä eri PT-reagensseista riippuen kulmakerroin vaihteli huomattavasti. Kun käytettiin Neoplastin PT:ta, lähtötason PT oli noin 13 s, ja kulmakerroin oli noin 3–4 s/(100 mikrog/l). PK/PD-analyysien tulokset vaiheen II ja III tutkimuksissa olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole varmistettu käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin uros- ja naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys,

hidastunut/edistynyt luutuminen, multippelit 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.

Rivaroksabaania testattiin nuorilla rotilla enintään 3 kuukauden ajan siten, että hoito aloitettiin 4. päivänä syntymän jälkeen. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (2910)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvipakkaukset, joissa 10, 14, 28 tai 98 kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 10 x 1 tai 100 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
100 tabletin moniannospakkaukset, joissa 10 x 10 x 1 yksittäispakattua kalvopäällystettyä tablettia
PP/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Pahvipakkaukset, joissa 14 kalvopäällystettyä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
HDPE-pullot, joissa on PP-kierrekorkki. Yksi pullo sisältää 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Murskatun 15 mg:n tai 20 mg:n rivaroksabaanitabletin antamisen jälkeen on välittömästi annettava enteraalista ravintoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

Hoidon aloituspakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 15 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,13 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,76 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

15 mg kalvopäällysteinen tabletti: punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarevuuden säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”15” ja kolmio.

20 mg kalvopäällysteinen tabletti: punaruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja (halkaisija 6 mm, kaarevuuden säde 9 mm), joiden toisella puolella on BAYER-risti ja toisella puolella ”20” ja kolmio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

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

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

Neljä viikkoa kestävä Xarelto-hoidon aloituspakkaus on tarkoitettu potilaille, jotka siirtyvät annoksesta 15 mg kahdesti päivässä annokseen 20 mg kerran päivässä päivästä 22 lähtien (ks. kohta 6.5).

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden annostus on 15 mg kerran päivässä päivästä 22 lähtien, on saatavilla ainoastaan 15 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja sisältävä pakkaus (ks. annostusohjeet alla kohdassa ”Erityisryhmät”).

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

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonistista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

SLT:n ja KE:n hoitoa ja niiden uusiutumisen ehkäisyhoitoa saavilla potilailla VKA-hoito tulee keskeyttää ja Xarelto-hoito aloitetaan, kun International Normalised Ratio (INR) on $\leq 2,5$. Kun potilaat siirtyvät VKA-hoidosta Xarelto-hoitoon, kohoavat INR-arvot virheellisesti Xarelto-valmisteen ottamisen jälkeen. INR-arvoa ei tule käyttää, koska se ei ole validi Xarelto-valmisteen antikoagulaatiivisen vaikutuksen mittaamiseen (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinin antagonisteihin (VKA)

On olemassa riittämättömän antikoagulaation riski, kun siirrytään Xarelto-hoidosta VKA-hoitoon. Jatkuva ja riittävä antikoagulaatio on varmistettava aina siirryttäessä toiseen antikoagulanttiin. On huomattava, että Xarelto saattaa vaikuttaa INR-mittausarvoa kohottavasti. Xarelto-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 Xarelto-hoitoa että VKA-hoitoa INR-arvo tulee testata aikaisintaan 24 tunnin kuluttua edellisestä Xarelto-annoksesta, mutta ennen seuraavaa Xarelto-annosta. Kun Xarelto-hoito keskeytetään, INR-testi voidaan tehdä luotettavasti aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

Potilailla, jotka saavat parenteraalista antikoagulanttia, sen käyttö tulee lopettaa ja Xarelto-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) keskeyttämisaikana.

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

Xarelto on vasta-aiheinen potilailla, joiden maksasairauteen liittyy hyyttymishäiriö 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

Xarelto-hoidon aloituspakkausta ei pidä käyttää 0–18 vuoden ikäisten lasten hoitoon, sillä se on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatrialle potilaille ole asianmukaista.

Antotapa

Xarelto on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Tablettien murskaaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

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

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

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitojakson ajan suositellaan antikoagulaatiohoitokäytäntöjen mukaista kliinistä seurantaa.

Verenvuotoriski

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

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

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

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

Xarelto-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 Xarelto-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 Xarelto 15 mg tai 20 mg -tablettien käytöstä ei ole kliinisiä kokemuksia.

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

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

Traumaattisen punktion jälkeen rivaroksabaanin antoa tulee lykätä 24 tuntia.

Annossuosituksen ennen invasiivisia ja kirurgisia toimenpiteitä sekä niiden jälkeen

Jos invasiivinen tai kirurginen toimenpide on tarpeen, tulee Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg -tablettien käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliiniseen harkintaan perustuen.

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Dermatologiset reaktiot

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

Tietoja apuaineista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

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

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

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

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

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

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

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 verenhyyttymistutkimuksiin (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-vitamiiniantagonisti varfariinista (INR 2,0–3,0) rivaroksabaaniin (20 mg) tai rivaroksabaanista (20 mg) varfariiniin (INR 2,0–3,0) johti protrombiiniajan / INR-arvon (Neoplastin) lisääntymiseen enemmän kuin additiivisesti (yksittäistapauksissa INR-arvo oli jopa 12), kun puolestaan vaikutukset aPTT-arvoon, faktori Xa -aktiivisuuden estymiseen ja endogeenisen trombiinin potentiaaliin olivat additiivisia.

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

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

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoiijat

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusoijan rifampisiinin 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.

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Xarelto-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).

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

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

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä*	Kokonaisvuorokausiannos	Suurin hoidon kesto
Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuisille potilaille, joille tehdään elektiivinen lonkka- tai polviproteesileikkaus	6 097	10 mg	39 päivää
Sairaalahoitopotilaiden VTE:n ehkäisy	3 997	10 mg	39 päivää
SLT:n, KE:n hoito ja uusiutumisen ehkäisy	6 790	Päivät 1–21: 30 mg Päivä 22 ja sen jälkeen: 20 mg Hoidon keitettyä vähintään 6 kuukautta: 10 mg tai 20 mg	21 kuukautta
VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille tavanomaisen antikoagulaatiohoidon aloittamisen jälkeen	329	Kehon painoon mukautettu annos, jolla saavutettava altistus on samaa luokkaa 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 klopidoorelin 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 [#]	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 Xarelto-valmisteen 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 laboratorioparametrit)	Trombosytoosi (ml. verihiutaleiden määrän lisääntyminen) ^A , trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä				
	Allerginen reaktio, allerginen ihottuma, angioedeema ja allerginen edeema		Anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki	
Hermosto				
Huimaus, päänsärky	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			

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

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

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

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

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

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

Kuvaus valituista hättävaiikutuksista

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

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Harvinaisia yliannostustapauksia enintään 1 960 mg:aan saakka on raportoitu. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden tai muiden haittavaikutuksien havaitsemiseksi (ks. kohta ”Verenvuodon tyrehtyttäminen”). Vähäisen imeytymisen vuoksi 50 mg:n tai sen ylittävillä rivaroksabaanin supratherapeuttisilla annoksilla on odotettavissa kattovaikutus ilman keskimääräisen plasmapitoisuuden lisääntymistä.

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

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos rivaroksabaania saavalla potilaalla esiintyy verenvuotokomplikaatio, seuraavaa rivaroksabaanin antoa tulee lykätä tai hoito tulee tarvittaessa keskeyttää. Rivaroksabaanin puoliintumisaika on noin 5–13 tuntia (ks. kohta 5.2).

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

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

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan rivaroksabaanin verenhyytymistä estävään vaikutukseen. Kokemuksia traneksaamihapon käytöstä on vain vähän ja aminokapronihapon ja aprotiinin käytöstä ei lainkaan rivaroksabaania saavilla henkilöillä. Systeemiseen hemostaasiin vaikuttavan lääkeaineen (desmopressiini) hyödyllä ei ole tieteellisiä 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 hyyttymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden hyvin plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrittämisessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyyttymisenestolääkeaineilla. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17–32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15–30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8–16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18–30 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 hyyttymistekijää sisältävä PCC (hyyttymistekijät II, IX ja X) ja neljää hyyttymistekijää sisältävä PCC (tekijät II, VII, IX ja X). Kolmen hyyttymistekijän PCC lyhensi Neoplastin-reagenssia käytettäessä keskimääräisiä protrombiiniaikoja (PT) noin 1,0 sekuntia 30 minuutin kuluessa ja neljän hyyttymistekijän PCC noin 3,5 sekuntia. Kolmen hyyttymistekijän PCC:llä oli kuitenkin suurempi ja nopeampi kokonaisvaikutus endogeenisen trombiinin tuotannossa ilmenneiden muutosten palautumiseen kuin neljän hyyttymistekijän PCC:llä (ks. kohta 4.9).

Myös aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT) ja Heptest pidentyvät annosriippuvaisesti.

Niitä ei kuitenkaan suositella rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen määrittämiseen.

Rutiininomainen hyyttymisarvojen tarkkailu ei ole tarpeen rivaroksabaanihoidon aikana. Tarvittaessa rivaroksabaanipitoisuus voidaan kuitenkin mitata kalibroiduilla kvantitatiivisilla antifaktori Xa - testeillä (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einstein PE -tutkimuksessa (ks. taulukko 5) rivaroksabaanin ei todettu olevan tilastollisesti huonompi kuin enoksapariini/VKA arvioitaessa ensisijaista tehon päätetapahtumaa ($p = 0,0026$ (*non-inferiority*); riskisuhde: 1,123 (0,749–1,684). Ennalta määritellyn kliinisen nettohyödyn (ensisijaisen 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 5: Tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset vaiheen III Einstein PE -tutkimuksesta

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

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

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

* $p < 0,0026$ (*non-inferiority* ennalta 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 6).

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

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

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

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

* $p < 0,0001$ (*non-inferiority* ennalta 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 7) rivaroksabaani oli lumelääkettä parempi tehon ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran päivässä, turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman (merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus ei ollut numeerisesti merkittävästi korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna. Turvallisuuden toissijaisten päätetapahtumien (merkittävät tai kliinisesti relevantit muut kuin merkittävät verenvuodot) ilmaantuvuus oli korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

a) Rivaroksabaani 20 mg kerran päivässä

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

Einstein Choice-tutkimuksessa (ks. taulukko 8) rivaroksabaani 20 mg ja 10 mg olivat molemmat 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoa parempia tehon ensisijaisissa päätetapahtumissa. Turvallisuuden pääasiallinen päätetapahtuma (suuret verenvuodot) oli samanlainen potilailla, jotka saivat rivaroksabaani 20 mg- tai 10 mg -valmistetta kerran päivässä verrattuna 100 mg:n asetyyilisalisyylihappoon.

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

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

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

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

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

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

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

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

Faasi III:n EINSTEIN-tutkimusten lisäksi on tehty prospektiivinen, non-interventionaalinen, avoin kohorttitutkimus (XALIA), jossa arvioitiin keskitetysti päätetapahtumat, mukaan lukien uusiutuva laskimotromboembolia, vakava verenvuoto ja kuolema. Tutkimuksessa tarkasteltiin rivaroksabaanin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta vertailemalla sitä tavanomaisen käytännön mukaiseen antikoagulanttihoitoon todellisissa hoitotilanteissa 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. 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 keuhkoembolian hoitoon tai ehkäisyyn. Sairaalahoitoa 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-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

Xarelto-hoidon aloituspakkaus on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatrialle potilaille ole asianmukaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rivaroksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua 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 mahalauekista distaalisesti, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten rivaroksabaanialtistusta.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Eri-ryhmät

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Eri painoryhmät

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

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä rivaroksabaanin farmakokinetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisäytyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisäytyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisäytyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui

vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna; PT pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään PK/PD-suhteeseen pitoisuuden ja PT:n välillä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Potilailla, 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 (vastaten likimain annosvälin maksimi- ja minimikonsentraatioita) oli 215 (22-535) ja 32 (6-239) mikrog/l.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Pediatriset potilaat

Xarelto-hoidon aloituspakkaus on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoitoon, eikä sen käyttäminen pediatrialle potilaille ole asianmukaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin uros- tai naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutumisen, multipelit 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (2910)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Murskatut tabletit

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Hoidon aloituspakkaus 4 ensimmäiselle hoitoviikolle:

Lompakkokotelo, joka sisältää 49 kalvopäällysteistä tablettia PP/alumiiniläpipainopakkausissa:
42 kpl 15 mg kalvopäällysteistä tablettia ja 7 kpl 20 mg kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien murskaaminen

Rivaroksabaanitabletit voidaan murskata ja suspendoida 50 ml:aan vettä ja antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Murskatun 15 mg:n tai 20 mg:n rivaroksabaanitabletin antamisen jälkeen on välittömästi annettava enteraalista ravintoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rakeet sisältävät 19,7 mg rivaroksabaania grammaa kohden.

Yksi pullo sisältää 51,7 mg rivaroksabaania tai 103,4 mg rivaroksabaania.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 1 mg:n rivaroksabaania millilitrassa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua oraalisuspensiota sisältää 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten

Valkoiset rakeet

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden (VTE) hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy täysiaikaisilla vastasyntyneillä, vauvoilla ja pikkulapsilla, lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla vähintään 5 päivää kestäneen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja antotiheys määräytyvät painon perusteella (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Suositeltu Xarelto-annos pediatriksille potilaille täysiaikaisista vastasyntyneistä (vähintään 2,6 kg painavista, joita on ruokittu suun kautta vähintään 10 päivän ajan) alle 18 vuoden ikäisiin lapsiin

Paino [kg]		Hoito-ohjelma Rivaroksabaaniannos			Kokonais- vuorokausi- annos	Sopiva sininen ruisku
		(1 mg rivaroksabaania vastaa 1 ml:aa suspensiota)				
Min	Max	kerran päivässä	2 kertaa päivässä	3 kertaa päivässä		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml tai 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Lapsen painoa on seurattava ja annosta tarkistettava säännöllisesti etenkin alle 12 kg painavien lasten kohdalla. Näin varmistetaan, että annos pysyy terapeuttisella tasolla. Annoksen sovittamiset on tehtävä ainoastaan painon vaihteluun perustuen.

Antotiheys:

- Kun lääkettä otetaan kerran päivässä
Annokset tulee ottaa noin 24 tunnin välein.
- Kun lääkettä otetaan kaksi kertaa päivässä
Annokset tulee ottaa noin 12 tunnin välein.
- Kun lääkettä otetaan kolme kertaa päivässä
Annokset tulee ottaa noin 8 tunnin välein.

Potilaille, jotka painavat vähintään 2,6 kg mutta alle 30 kg, saa käyttää vain oraalisuspensiota. Älä yritä jakaa Xarelto-tabletteja tai käyttää miedomman vahvuuden Xarelto-tabletteja antaaksesi annoksia alle 30 kg painaville lapsille.

Vähintään 30 kg painaville potilaille voidaan antaa Xarelto-oraalisuspensiota tai 15 mg:n tai 20 mg:n tabletteja kerran päivässä.

Xarelto-oraalisuspension mukana toimitetaan joko 1 ml:n, 5 ml:n tai 10 ml:n sininen annosruisku ja adapteri. Sinisiä annosruiskuja tulisi käyttää seuraavasti oikean annoksen varmistamiseksi (ks. taulukko 1):

- 1 ml:n sinistä annosruiskua (jonka mitta-asteikko on porrastettu 0,1 ml:n välein) alle 4 kg painaville potilaille
- 5 ml:n sinistä annosruiskua (jonka mitta-asteikko on porrastettu 0,2 ml:n välein) vähintään 4 kg mutta alle 30 kg painaville potilaille
- 10 ml:n sinistä annosruiskua (jonka mitta-asteikko on porrastettu 0,5 ml:n välein) vähintään 12 kg painaville potilaille

Potilaille, joiden paino on vähintään 12 kg mutta alle 30 kg, voidaan käyttää joko 5 ml:n tai 10 ml:n sinistä annosruiskua.

On suositeltavaa, että hoitoalan ammattilainen neuvoo potilasta tai hoitajaa mitä sinistä annosruiskua tulee käyttää jotta varmistutaan että oikea määrä annostellaan.

Lääkevalmisteen mukana toimitetaan käyttöohjeet.

Hoidon aloitus

- *Pediatriset potilaat täysiaikaisista vastasyntyneistä alle 6 kuukauden ikäisiin vauvoihin*

Pediatrisille potilaille täysiaikaisista vastasyntyneistä alle 6 kuukauden ikäisiin vauvoihin, jotka syntyivät aikaisintaan 37. raskausviikolla, ovat vähintään 2,6 kg:n painoisia ja ovat saaneet ravintoa suun kautta vähintään 10 päivän ajan, hoito aloitetaan vähintään 5 päivää kestäneen parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Xarelto-annos määräytyy painon perusteella ja annetaan oraalisuspensiona (ks. taulukko 1).

- *Pediatriset potilaat 6 kuukauden ikäisistä vauvoista alle 18-vuotiaisiin*
Pediatrisille potilaille 6 kuukauden ikäisistä vauvoista alle 18-vuotiaisiin hoito aloitetaan vähintään 5 päivää kestäneen, parenteraalisen antikoagulaatiohoidon jälkeen (ks. kohta 5.1). Xarelto-annos määräytyy painon perusteella (ks. taulukko 1).

Hoidon kesto

- *Kaikki lapset lukuun ottamatta niitä alle 2 vuoden ikäisiä lapsia, joilla on katetriin liittyvä tromboosi*
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 uusiutumisen riskiä ja vastaavasti mahdollisten verenvuotojen riskiä on punnittava.
- *Alle 2 vuoden ikäiset lapset, joilla on katetriin liittyvä tromboosi*
Hoitoa on jatkettava vähintään 1 kuukauden ajan. Hoitoa voidaan jatkaa enintään 3 kuukauden ajan, mikäli se on kliinisesti tarpeellista. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit 1 kuukauden jälkeen on arvioitava yksilöllisesti, ja tromboosin uusiutumisen riskiä ja vastaavasti mahdollisten verenvuotojen riskiä on punnittava.

Annosten unohtuminen

- *Kun lääkettä otetaan kerran päivässä*
Jos lääkettä otetaan kerran päivässä, unohtunut annos 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.
- *Kun lääkettä otetaan kaksi kertaa päivässä*
Jos lääkettä otetaan kaksi kertaa päivässä, unohtunut aamuannos pitää ottaa välittömästi asian huomaamisen jälkeen, ja sen saa ottaa samanaikaisesti iltan annoksen kanssa. Unohtuneen iltan annoksen saa ottaa vain samana iltana, eikä potilaan pidä ottaa kahta annosta seuraavana aamuna.
- *Kun lääkettä otetaan kolme kertaa päivässä*
Jos lääkettä otetaan kolme kertaa päivässä, annosten ottamista kolme kertaa päivässä noin 8 tunnin välein jatketaan seuraavasta antoaikataulun mukaisesta annoksesta, eikä unohtunutta annosta oteta.

Seuraavana päivänä lapsen tulee jatkaa lääkkeen ottamista säännöllisesti kerran, kaksi kertaa tai kolme kertaa päivässä.

Siirtyminen parenteraalisista antikoagulanteista Xarelto-valmisteeseen

Jos potilas saa parhaillaan parenteraalista antikoagulanttia, Xarelto-valmisteen käyttö tulee 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 Xarelto-valmisteesta parenteraalisiin antikoagulantteihin

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

Siirtyminen K-vitamiinin antagonisteista (VKA) Xarelto-valmisteeseen

VKA-hoito tulee keskeyttää ja Xarelto-hoito aloitetaan, kun INR (International Normalized Ratio) on $\leq 2,5$.

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

Siirtyminen Xarelto-valmisteesta K-vitamiinien antagonisteihin (VKA)

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 50–80 ml/min/1,73 m²) sairastavat, vähintään 1 vuoden ikäiset lapset: annoksen sovittaminen ei ole tarpeen aikuisista saatujen tietojen ja pediatriasta potilaista saatujen rajallisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2).
- Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 50 ml/min/1,73 m²) sairastavat, vähintään 1 vuoden ikäiset lapset: Xarelto-valmisteen käyttöä ei suositella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).
- Alle 1 vuoden ikäiset lapset: Munuaistoiminta tulee määrittää vain seerumin kreatiniinin perusteella. Xarelto-valmistetta ei suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille, joiden seerumin kreatiniinimäärityksen tulokset ovat 97,5. persentiilin yläpuolella (ks. taulukko 2), koska tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2: Alle 1 vuoden ikäisten lasten seerumin kreatiniinin viitearvot (Boer et al, 2010)

Ikä	Kreatiniinin 97,5. persentiili (μmol/l)	Kreatiniinin 97,5. persentiili (mg/dl)
Päivä 1	81	0,92
Päivä 2	69	0,78
Päivä 3	62	0,70
Päivä 4	58	0,66
Päivä 5	55	0,62
Päivä 6	53	0,60
Päivä 7	51	0,58
Viikko 2	46	0,52
Viikko 3	41	0,46
Viikko 4	37	0,42
Kuukausi 2	33	0,37
Kuukausi 3	30	0,34
Kuukausi 4–6	30	0,34
Kuukausi 7–9	30	0,34
Kuukausi 10–12	32	0,36

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Xarelto 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).

Paino

Lasten annos määräytyy painon perusteella (ks. kohta Annostus yllä).

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)

Pediatriset potilaat

Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin laskimotromboembolioiden (VTE) hoidossa ja VTE:n uusiutumisen ehkäisyssä. Muissa käyttöaiheissa tietoja ei ole saatavilla tai ne ovat puutteellisia (ks. myös kohta 5.1). Siksi Xarelto-valmisteen käyttöä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei suositella muissa käyttöaiheissa kuin VTE:n hoidossa ja VTE:n uusiutumisen ehkäisyssä.

Antotapa

Xarelto on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Oraalisuspensio tulee ottaa syöttämisen yhteydessä tai ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet oraalisuspension valmistamisesta ja antamisesta.

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

Jokaisen annoksen jälkeen tulee välittömästi ottaa tyypillinen annos nestettä. Syöttämiseen käytetty nestemäärä voidaan laskea mukaan tähän tyypilliseen annokseen.

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

Jos oraalisuspensiota ei ole välittömästi saatavilla ja potilaalle määrätty annos on 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania, se voidaan antaa murskaamalla 15 mg:n tai 20 mg:n tabletti ja sekoittamalla se veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen antamista suun kautta (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto.

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

Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini, jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuksi, jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranietekсилаatti, 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. Rivaroksabaanin annostusta ei voida luotettavasti määrittää seuraavissa potilasryhmissä, eikä sitä ole tutkittu. Siksi rivaroksabaania ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille lapsille, jotka:

- ovat syntyneet ennen 37. raskausviikkoa tai
- ovat alle 2,6 kg:n painoisia tai
- ovat saaneet ravintoa suun kautta alle 10 päivän ajan.

Verenvuotoriski

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

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

Useissa potilaiden alaryhmissä on korkeampi verenvuotoriski seuraavassa esitetyn mukaisesti. Näitä potilaita tulee hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian 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).

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Xarelto-valmistetta ei suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille, joiden seerumin kreatiniinimäärityksen tulokset ovat 97,5. persentiilin yläpuolella, koska kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla lapsista, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä.

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

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa hemostaasiin vaikuttavilla lääkkeillä, kuten steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID:t), asetyylisalisyylihapolla tai trombosyyttiaggregaation estäjillä tai selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI-lääkkeet). Potilaille, joilla on haavaisten 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
- 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). Xarelto-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä. Tämän vuoksi ei ole tietoa siitä, että tämä lääke takaisi riittävän antikoagulaation tässä potilasryhmässä. Xarelto-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Fosfolipidivasta-ainereaktioita sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät rivaroksabaania, 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 antagonistihoidon.

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

Xarelto-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 Xarelto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tällaisissa tilanteissa.

Spinaali-/epiduraalipuudutus tai lannepunktio

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 ei ole kliinisiä kokemuksia. Spinaali-/epiduraalipuudutuksen tai lannepunktion 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. Tietoa spinaali-/epiduraalikatetrin asetuksen tai poiston ajoituksesta Xarelto-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 Xarelto-valmisteeseen käyttö keskeyttää, mikäli mahdollista, vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä ja lääkärin kliniseen harkintaan perustuen.

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

Xarelto-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).

Dermatologiset reaktiot

Valmisteeseen 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

Xarelto-rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211) per millilitra oraalisuspensiota. Natriumbentsoaatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta. Bilirubinemian lisääntyminen johtuen sen syrjäytymisestä albumiinista saattaa lisätä vastasyntyneen keltaisuutta, josta voi kehittyä kernikterus (konjugoitumattoman bilirubiinin kertyminen aivokudokseen).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg kerran päivässä) tai ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) kanssa, rivaroksabaanin keskimääräinen AUC-arvo nousi 2,6-/2,5-kertaiseksi ja rivaroksabaanin keskimääräinen C_{max} nousi 1,7-/1,6-kertaiseksi tehostaen merkittävästi farmakodynaamisia vaikutuksia, mikä saattaa johtaa korkeampaan verenvuotoriskiin. Tämän vuoksi Xarelto-valmisteeseen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa atsoliryhmän sienilääkkeillä, kuten ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, vorikonatsolilla tai

posakonatsolilla, tai HIV-proteaasin estäjillä. Nämä vaikuttavat aineet ovat voimakkaita sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

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 merkittävällä tavalla. Joillakin yksilöillä farmakodynaaminen vaste saattaa kuitenkin tehostua.

Kun rivaroksabaania annettiin samanaikaisesti 500 mg:n asetyyilisalisyylihappoannoksen kanssa, kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu. Klopidoogreelin (300 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 75 mg:n ylläpitoannos) ei todettu aiheuttavan farmakokineettistä yhteisvaikutusta rivaroksabaanin (15 mg) kanssa, mutta verenvuodon kestossa todettiin potilasalaryhmässä relevantti pidentyminen, joka ei korreloinut verihiutaleiden aggregaatioon eikä P-selektiinin tai GPIIb/IIIa-reseptorin tasoihin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaat saavat samanaikaista hoitoa NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien 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-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 C_{trough} -arvon kohdalla (24 tunnin kuluttua edellisestä rivaroksabaanin otosta), sillä rivaroksabaani vaikuttaa tällöin vain vähäisesti tähän testiin.

Varfariinin ja rivaroksabaanin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

CYP3A4:n indusoiijat

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

Muut samanaikaiset hoidot

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

Laboratorioparametrit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xarelto 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 nuorten naisten tulee välttää raskaaksi tulemista rivaroksabaanihoidon aikana.

Imetys

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Rivaroksabaanin turvallisuutta on arvioitu 13:ssa vaiheen III avaintutkimuksessa (ks. taulukko 3).

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

Taulukko 3: 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 sairailla 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 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 embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä	7 750	20 mg	41 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen	10 225	Samanaikaisesti 5 mg asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg asetyyylisalisyylihapon ja klopidoogreelin tai tiklopidiinin yhdistelmän kanssa	31 kuukautta
Aterotromboottisten tapahtumien ehkäisy sepel-/ääreisvaltimotautia sairastavilla	18 244	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa tai 10 mg pelkästään	47 kuukautta
	3 256**	5 mg samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon kanssa	42 kuukautta

*Vähintään yhdelle rivaroksabaaniannokselle altistuneet potilaat

** Tiedot VOYAGER PAD -tutkimuksesta

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

Taulukko 4: 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 [#]	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 Xarelto-valmisteeseen yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen luetellaan alla olevassa taulukossa 5 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 5: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu aikuispotilailla vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteeseen 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, pyörtyminen			
Silmät				
Silmäverenvuoto (ml. sidekalvon verenvuoto)				
Sydän				
	Takykardia			
Verisuonisto				
Hypotensio, hematooma				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto, veriyskä			Eosinofiilinen keuhkokuume	
Ruoansulatuselimistö				
Iänverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto (ml. peräsuolen verenvuoto), maha-, suolisto- ja vatsakivut, dyspepsia, pahoinvointi, ummetus ^A , ripuli, oksentelu ^A	Suun kuivuminen			
Maksa ja sappi				

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

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

A: Havaittu VTE:n 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 Xarelto-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 urogenitaali-alue, 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 Xarelto-valmisteen yhteydessä. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan tilaa.

Pediatriset potilaat

VTE:n hoito ja VTE:n uusiutumisen ehkäisy

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahdesta vaiheen II ja yhdestä vaiheen III avoimesta aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui pediatria potilaita, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä alle 18 vuoteen. Turvallisuuslöydökset olivat yleensä samankaltaisia rivaroksabaania ja vertailuvalmistetta saaneilla potilailla eri pediatria ikäryhmissä. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili rivaroksabaanihoitoa saaneilla 412 lapsella ja nuorella

oli samankaltainen kuin aikuisilla ja yhdenmukainen ikään perustuvissa alaryhmissä, joskin potilaiden pieni määrä asettaa arvioinnille rajoituksia.

Pediatriassa 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 %) pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pediatriassa potilailla todetut lääkkeen haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Aikuisilla harvinaisia yliannostapauksia enintään 1960 mg:aan saakka on raportoitu.

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

Spesifistä vastalääkettä rivaroksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen ei ole vahvistettu lapsille.

Rivaroksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan imeytymisen vähentämiseksi harkita lääkehiilen käyttöä.

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

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, tulee harkita 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 (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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisillä hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen on havaittu estyvän annosriippuvaisesti. Rivaroksabaani vaikuttaa protrombiiniaikaan (PT) annosriippuvaisesti korreloiden hyvin plasmapitoisuuksien kanssa (r-arvo on 0,98), kun määrittämisessä käytetään Neoplastin-reagenssia. Muilla reagensseilla voidaan saada erilaisia tuloksia. PT tulee lukea sekunteina, sillä INR on kalibroitu ja validoitu ainoastaan kumariineille eikä sitä voi käyttää muilla hyytymisenestolääkeaineilla. Potilailla, jotka saivat rivaroksabaania SLT:n ja KE:n hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, 5/95 persentiilit protrombiiniajalle (Neoplastin) olivat 17–32 sekuntia kahdesti päivässä otetulle 15 mg rivaroksabaanille ja 15–30 sekuntia kerran päivässä otetulle 20 mg rivaroksabaanille mitattuna 2–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta (ts. vaikutuksen ollessa suurimmillaan). Matalimmilla pitoisuuksilla (8–16 tuntia tabletin ottamisen jälkeen) 5/95 persentiilit 15 mg kahdesti päivässä annostelulla vaihtelivat 14 ja 24 sekunnin välillä ja annostelulla 20 mg kerran päivässä (18–30 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 8). Alempaa määritysrajaa on käytettävä, kun anti-Xa-testiä käytetään plasman rivaroksabaanipitoisuuksien mittaamiseen lapsilla. Tehon tai turvallisuustapahtumien kynnysarvoja ei ole vahvistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

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-vuotiasta lasta, 101 iältään 6 - < 12-vuotiasta lasta, 69 iältään 2 - < 6-vuotiasta lasta ja 54 iältään < 2-vuotiasta lasta.

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

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 6: 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 7: 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 hoidosta kehkeytyneet 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 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.

Tromboosin estolääkitys Fontan-toimenpiteen jälkeen pediatriisilla potilailla, joilla on synnynnäinen sydänsairaus

Rivaroksabaanin tehoa ja turvallisuutta tromboosin estolääkityksessä arvioitiin prospektiivisessä, avoimessa, kaksiosaisessa (osa B aktiivikontrolloitu) UNIVERSE-tutkimuksessa, johon osallistui 110 pediatriasta potilasta, joilla oli synnynnäinen sydänsairaus ja joille oli tehty Fontan-toimenpide 4 kuukauden aikana ennen heidän ottamistaan mukaan tutkimukseen. Tutkimuksessa rivaroksabaania ja vertailuvalmisteenä käytettyä asetyylisalisyylihappoa käytettiin tromboosiprofylaksiaan 12 kuukauden ajan 2–8-vuotiaille lapsille, joilla oli yksikammioinen sydänvika ja joille oli tehty Fontan-toimenpide. Potilaat saivat painon mukaan määritellyjä rivaroksabaaniannoksia ([n=76], altistus vastasi aikuisille annettavaa 10 mg:n vuorokausiannosta) tai asetyylisalisyylihappoa ([n=34] noin 5 mg/kg). UNIVERSE-tutkimuksessa tromboprofylaksiaan käytetty annostus oli siis pienempi kuin

laskimotromboemboolian hoidossa käytetty annostus, eikä sitä voida laskea laskimotromboemboolian hoitoon hyväksytystä lasten annoksesta.

UNIVERSE-tutkimuksessa havaittiin vähän tromboembolisia tapahtumia (rivaroksabaani (1 [1,6 %]) vs. asetyylisalisyylihappo (3 [8,8 %])), ja verenvuototapahtumien määrä oli samanlainen eri tutkimushaaroissa: rivaroksabaaniryhmässä ilmeni 5 (7,8 %) kliinisesti merkittävää verenvuotoa (mukaan lukien 1 vakava) verrattuna asetyylisalisyylihapporyhmässä ilmenneisiin 3 verenvuotoon (8,8 %; ei yhtään vakavaa vuotoa).

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.

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.

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

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.

Oraalisuspensiota varten tarkoitettujen rakeiden ja markkinoilla olevien tablettien bioekvivalenssi osoitettiin 10 mg:n annoksella paastotilassa ja 20 mg:n annoksella ravitussa tilassa.

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

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

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

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

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-oraalisuspensio 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.

Eriyisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka A) todettiin vain vähäisiä

rivaroksabaanin farmakokinetiikan muutoksia (rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi keskimäärin 1,2-kertaiseksi), mikä on lähes verrannollinen terveiden vapaaehtoisten verrokkiryhmään. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla kirroosipotilailla (Child Pugh -luokka B) rivaroksabaanin AUC-arvo lisääntyi huomattavasti 2,3-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. Sitoutumaton AUC-arvo lisääntyi 2,6-kertaiseksi. Näillä potilailla rivaroksabaania myös eliminoitui vähemmän munuaisten kautta, mikä oli samankaltaista kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tekijä Xa:n vaikutuksen estyminen lisääntyi 2,6-kertaiseksi terveisiin vapaaehtoihin verrattuna; PT pidentyi vastaavasti 2,1-kertaiseksi. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat olivat herkempiä rivaroksabaanille, mikä johti jyrkempään PK/PD-suhteeseen pitoisuuden ja PT:n välillä. Rivaroksabaani on vasta-aiheinen potilailla, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski, mukaan lukien Child Pugh -luokkien B ja C kirroosipotilaat (ks. kohdat 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavista, vähintään 1-vuotiaista lapsista, tai alle 1-vuotiaista lapsista, joiden seerumin kreatiniinimäärityksen tulokset ovat 97,5 persentiilin yläpuolella (ks. kohta 4.4). Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan rivaroksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi aikuisilla munuaistoiminnan heikentymiseen. Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja vakavaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä rivaroksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 1,4-, 1,5- ja 1,6-kertaiseksi. Farmakodynaamisten vaikutusten vastaavat lisäykset olivat suuremmat. Lievää, kohtalaista ja vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä tekijä Xa:n vaikutuksen kokonaisestymisen lisääntyi kertoimella 1,5, 1,9 ja 2,0 terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. PT:n pidentyminen lisääntyi samoin kertoimella 1,3, 2,2 ja 2,4. Tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on $< 15 \text{ ml/min}$, ei ole. Koska rivaroksabaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sen ei oleteta olevan dialysoitavissa.

Sukupuoli

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

Eri painoryhmät

Aikuisilla erittäin pienellä tai suurella kehon painolla ($< 50 \text{ kg}$ tai $> 120 \text{ kg}$) oli rivaroksabaanin pitoisuuteen plasmassa vain pieni vaikutus (alle 25 %). 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.

Farmakokineettiset tiedot potilailla

Pediatriisilla 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 8.

Taulukko 8: 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-päätapisteiden (tekijä Xa:n estyminen, PT, aPTT, Heptest) välillä on arvioitu useiden eri annosten (5–30 mg kahdesti päivässä) annon jälkeen. Rivaroksabaanin pitoisuuden ja tekijä Xa:n vaikutuksen suhdetta kuvattiin parhaiten $E_{\max}$ -mallilla. PT:n osalta lineaarinen leikkauspiistemalli 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin uros- ja naarasrotilla. Eläintutkimuksissa todettiin lisääntymistoksisuutta liittyen rivaroksabaanin farmakologiseen vaikutusmekanismiin (esim. verenvuotokomplikaatioita). Alkion ja sikiön toksisuutta (postimplantaation menetys, hidastunut/edistynyt luutumisen, multipelletit 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. Koe osoitti annoksesta riippumattoman verenvuodon lisääntymisen aivosaaressa. Kohde-elinspesifisestä toksisuudesta ei saatu näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo, vedetön (E 330)

Hypromelloosi (2910)

Mannitoli (E 421)

Mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium

Natriumbentsoaatti (E 211)

Sukraloosi (E 955)

Ksantaanikumi (E 415)

Makea ja kertainen aromi: makuaineet, maltodekstriini (maissi), propyleeniglykoli (E 1520) ja akaasiakumi (E 414).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu suspensio pysyy stabiilina 14 päivän ajan.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten on pakattu ulkopakkaukseen, joka sisältää seuraavat:

- Lapsille, jotka painavat **alle 4 kg**:
 - 2,625 g rakeita vastaten 51,7 mg:aa rivaroksabaania, ruskeassa lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Rakeisiin lisätään 50 ml vettä.
 - kaksi sinistä 1 ml:n annosruiskua, joissa on 0,1 ml:n välein porrastettu mitta-asteikko
 - yksi adapteri pulloja ja sinisiä annosruiskuja varten
 - yksi vedelle tarkoitettu 50 ml:n ruisku, jossa on 1 ml:n välein porrastettu mitta-asteikko

tai

- Lapsille, jotka painavat **4 kg ja enemmän**:
 - 5,25 g rakeita vastaten 103,4 mg:aa rivaroksabaania, ruskeassa lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Rakeisiin lisätään 100 ml vettä.
 - kaksi sinistä 5 ml:n annosruiskua, joissa on 0,2 ml:n välein porrastettu mitta-asteikko
 - kaksi sinistä 10 ml:n annosruiskua, joissa on 0,5 ml:n välein porrastettu mitta-asteikko
 - yksi adapteri pulloja ja sinisiä annosruiskuja varten
 - yksi vedelle tarkoitettu 100 ml:n ruisku, jossa on 2 ml:n välein porrastettu mitta-asteikko.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspensio

Ennen antoa rakeet täytyy suspendoida siten, että muodostuu homogeeninen suspensio hiilihapottoman veden kanssa niin että saadaan lopullinen vahvuus 1 mg/ml.

Käytettävän veden määrä on:

- 50 ml vettä pulloa varten, jossa 2,625 g rakeita (51,7 mg rivaroksabaania), josta saadaan 51,7 ml:n kokonaistilavuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
- 100 ml vettä pulloa varten, jossa 5,25 g rakeita (103,4 mg rivaroksabaania), josta saadaan 103,4 ml:n kokonaistilavuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Ravista pulloa käyttökuntoon saattamisen jälkeen 60 sekuntia ja 10 sekuntia ennen jokaista annosta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääkevalmiste on väriltään valkoinen tai melkein valkoinen suspensio.

Pakkauksessa toimitetaan siniset annosruiskut (1 ml, 5 ml tai 10 ml) käyttökuntoon saatetun valmisteen antamista varten (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Lääkevalmisteen mukana toimitettavissa käyttöohjeissa on täydelliset ohjeet oralisuspension valmistamisesta ja antamisesta. Käyttöohjeet esitetään myös koulutusvideossa, johon pääsee lääkevalmisteen mukana toimitettavassa potilaskortissa olevan QR-koodin kautta.

Suspensio voidaan antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta. Ennen Xarelto-valmisteen antamista on tarkistettava letkun oikea sijainti mahassa. Rivaroksabaanin imeytyminen riippuu vaikuttavan aineen vapautumiskohdasta, joten rivaroksabaanin antamista mahalaukusta distaalisesti on vältettävä, koska se voi heikentää imeytymistä ja alentaa siten altistusta vaikuttavalle aineelle. Valmisteen antamisen jälkeen letku on huuhdeltava vedellä. Tämän jälkeen potilaalle on välittömästi annettava ravintoa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/050-051

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. syyskuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2022

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija toimittaa uutta käyttöaihetta koskevan koulutuspaketin, joka on suunnattu kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa määräävän Xarelto-valmistetta, ennen uuden käyttöaiheen markkinoille tuloa. Tämän koulutuspaketin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta mahdollisesta verenvuotoriskistä Xarelto-hoidon aikana sekä tarjota ohjeita riskin hallitsemiseksi.

Lääkärin koulutuspaketin tulee sisältää:

- Valmisteyhtenveto
- Lääkkeen määrääjän opas
- Potilaskortti (teksti on liitteessä III)
- Potilaskortti (Xarelto rakeet oraalisuspensiota varten) [Teksti on liitteessä III]

Myyntiluvan haltijan on hyväksyttävä lääkkeen määrääjän oppaan sisältö ja muoto yhdessä tiedotussuunnitelman kanssa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella ennen koulutuspaketin jakelua alueellaan. Lääkkeen määrääjän oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuusohjeet:

- Yksityiskohtaiset tiedot väestöstä, jolla on mahdollisesti korkeampi verenvuotoriski
- Suositukset annoksen pienentämisestä riskiryhmään kuuluvien henkilöiden kohdalla
- Ohjeet hoidon vaihtamisesta rivaroksabaanihoitoon ja siitä pois
- Ohje 15 mg ja 20 mg tablettien ottamisesta ruoan kanssa
- Yliannostustilanteiden hallinta
- Hyytymiskokeiden käyttö ja tulkinta
- Kaikkia potilaita on neuvottava seuraavista asioista:
 - Löydökset ja oireet verenvuodosta sekä ohjeet siitä, milloin tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon.
 - Hoito-ohjeiden noudattamisen tärkeys
 - Ohje 15 mg ja 20 mg tablettien ottamisesta ruoan kanssa
 - Lääkepakkauksessa olevan potilaskortin mukana pitämisen tarpeellisuudesta kaikkina aikoina
 - Xarelto-valmisteen käytöstä ilmoittamisen tärkeys terveydenhoitohenkilökunnalle potilaan joutuessa mihin tahansa leikkaukseen tai invasiiviseen toimenpiteeseen.
- Kaikkia lapsipotilaiden vanhempia/hoitajia ja kaikkia lapsipotilaita joille annetaan Xarelto rakeita oraalisuspensiota varten -valmistetta on neuvottava:
 - oraalisuspension käyttökuntoon saattamisesta ja annostuksesta

Myyntiluvan haltija toimittaa myös jokaisessa lääkevalmisteen pakkauksessa potilaskortin, jonka teksti on liitteessä III.

Myyntiluvan haltija laatii koulutusvideon terveydenhuollon ammattilaisille ja hoitajille varmistamaan Xarelto rakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen oikean käyttökuntoon saattamisen ja käsittelyn.

Video sijaitsee elektronisena yrityksen nettisivuilla (kansallisten vaatimusten mukaisesti).

Myyntiluvan haltija lähettää kansallisen viranomaisen kanssa sovitun jakelusuunnitelman mukaisesti tiedon mahdollisille lääkkeen määräjille videon sijainnista, koulutuksen tarpeellisuudesta ja koulutuksen dokumentoinnista.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 2,5 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/025	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/026	28 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/027	56 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/028	60 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/029	98 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/030	168 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/031	196 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/032	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/033	100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/035	30 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/041	20 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/047	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Xarelto 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT), 2,5 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Moniannospakkaus: 100 (10 x 10 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/034 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Xarelto 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA), 2,5 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Osa moniannospakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/034 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1TABLETTIA), 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 2,5 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 2,5 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

14 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 2,5 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

aurinko-symboli
kuu-symboli

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 2,5 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/046 100 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (merkitään vain pulloetikettiin, ei oleellinen ulkopakkauksessa)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 2,5 mg (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei pullon etikettiin).

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
SN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
NN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 10 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/001	5 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/002	10 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/003	30 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/004	100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/005	5 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/006	10 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/007	30 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/008	100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/009	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/010	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/042	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/043	28 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/044	98 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT), 10 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Moniannospakkaus: 100 (10 x 10 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/022 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Xarelto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA), 10 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Osa moniannospakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/022 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 10 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

14 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 10 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 10 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/045 100 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (merkitään vain pulloetettiin, ei oleellinen ulkopakkauksessa)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 10 mg (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei pullon etikettiin).

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
SN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
NN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS, 15 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/011	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/012	28 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/013	42 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/014	98 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/015	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/016	100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/038	10 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/048	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT), 15 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Moniannospakkaus: 100 (10 x 10 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/023 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Xarelto 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA), 15 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
Osa moniannospakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/023 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTI), 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

14 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/036 100 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (merkitään vain pulloetikettiin, ei oleellinen ulkopakkauksessa)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 15 mg (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei pullon etikettiin).

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
SN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
NN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS, 20 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/017	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/018	28 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/019	98 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/020	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/021	100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/039	10 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
EU/1/08/472/049	14 kalvopäällysteistä tablettia	(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)
	(PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset)	

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT), 20 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Moniannospakkaus: 100 (10 x 10 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/024 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Xarelto 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA), 20 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Osa moniannospakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/024 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10 x 1) (moniannospakkaus)
(PP/alumiiniläpipainopakkaukset)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 20 mg

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (10 x 1 TABLETTI), 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 20 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

14 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 20 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS, 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 20 mg tabletit
rivaroksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI, 20 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/037 100 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (merkitään vain pulloetikettiin, ei oleellinen ulkopakkauksessa)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xarelto 20 mg (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei pullon etikettiin).

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
SN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)
NN (merkitään vain ulkopakkaukseen, ei oleellinen pulloetiketissä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUS PAHVIKOTELOSSA (42 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG) (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti viikoille 1,2 ja 3 sisältää 15 mg rivaroksabaania.
Yksi punaruskea kalvopäällysteinen tabletti viikolle 4 sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus sisältää:
42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania.
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Hoidon aloituspakkaus

Tämä hoidon aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle.

ANNOS:

Päivät 1–21: Yksi 15 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla) ruuan kanssa.

Päivä 22 ja sen jälkeen: Yksi 20 mg tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan joka päivä samaan aikaan) ruuan kanssa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/040 42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania ja
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania
(hoidon aloituspakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUS LOMPAKKOKOTELOSSA (42 MG KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG) (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti viikoille 1,2 ja 3 sisältää 15 mg rivaroksabaania.
Yksi punaruskea kalvopäällysteinen tabletti viikolle 4 sisältää 20 mg rivaroksabaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus sisältää:
42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Hoidon aloituspakkaus

Tämä aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle.

Taka- ja etupuoli

ANNOS ja ANNOSTUSAIKATAULU:

Päivät 1–21: Yksi 15 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa (yksi 15 mg tabletti aamulla ja yksi illalla) ruoan kanssa.

Päivä 22 ja sen jälkeen: Yksi 20 mg tabletti kerran vuorokaudessa (otetaan samaan aikaan joka päivä) ruoan kanssa.

Hoidon aloitus Xarelto 15 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Ensimmäiset 3 viikkoa
Jatkuva hoito Xarelto 20 mg kerran vuorokaudessa Viikosta 4 lähtien
Jatkuvan hoidon varmistamiseksi käy lääkärin vastaanotolla.
Otetaan ruuan kanssa.

Xarelto 15 mg
Hoidon aloitus
15 mg
Kaksi kertaa vuorokaudessa
Aloituspäivämäärä
VIIKKO 1, VIIKKO 2, VIIKKO 3
PÄIVÄ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

aurinko-symboli
kuu-symboli

Annoksen muutos
Xarelto 20 mg
20 mg
Kerran vuorokaudessa
Otetaan samaan aikaan joka päivä
Annoksen muutoksen päivämäärä
VIIKKO 4
PÄIVÄ 22 PÄIVÄ 23 PÄIVÄ 24 PÄIVÄ 25 PÄIVÄ 26 PÄIVÄ 27 PÄIVÄ 28

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/040

42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania
7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania
(Hoidon aloituspakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

HOIDON ALOITUSPAKKAUSEN LÄPIPAINOPAKKAUS LOMPAKKOKOTELOSSA (42 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 15 MG JA 7 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA, 20 MG)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 15 mg tabletit

Xarelto 20 mg tabletit

rivaroksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 ML:N LASIPULLON ULKOPAKKAUS (RAKEET) (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
rivaroksabaani
Alle 4 kg painaville lapsille

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Rakeet sisältävät 19,69 mg rivaroksabaania grammassa.
Lasipullo sisältää 51,7 mg rivaroksabaania.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 1 mg:n rivaroksabaania millilitrassa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

Pullo sisältää 2,625 g rakeita. Rakeet on suspendoitava uudelleen 50 ml:aan vettä.

Yksi pullo, joka sisältää rakeita
Yksi vedelle tarkoitettu 50 ml:n ruisku
Kaksi sinistä 1 ml:n ruiskua
Yksi adapteri

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pyydä apteekkihenkilökuntaa tai lääkärinä täyttämään seuraavat tiedot:

Lapsen paino: kg

Lapsen annos: ml

Lapselle annetaan tämä annos kolme kertaa päivässä

Ravista vähintään 60 sekunnin ajan valmistamisen jälkeen.

Ravista vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaista käyttökertaa.



Suun kautta vasta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ja käyttöohjeet ennen käyttöä.

51,7 mg rivaroksabaania 51,7 ml:n kokonaistilavuudessa (kun käyttökuntoon saatettu 50 ml:lla vettä)

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

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspension säilyy 14 päivää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä. Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/050

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 1 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 ML:N LASIPULLON ETIKETTI (RAKEET) (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
rivaroksabaani

Alle 4 kg painaville lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Rakeet sisältävät 19,69 mg rivaroksabaania grammassa.

Pullo sisältää 51,7 mg rivaroksabaania.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 1 mg:n rivaroksabaania millilitrassa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

2,625 g rakeita. Rakeet on suspendoitava uudelleen 50 ml:aan vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista vähintään 60 sekunnin ajan valmistamisen jälkeen.

Ravista vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaista käyttökertaa.



Suun kautta vasta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ja käyttöohjeet ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. (= valmistamispäivä + 14 päivää):

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä. Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/050

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

250 ML:N LASIPULLON ULKOPAKKAUS (RAKEET) (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
rivaroksabaani
Vähintään 4 kg painaville lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Rakeet sisältävät 19,69 mg rivaroksabaania grammassa.
Lasipullo sisältää 103,4 mg rivaroksabaania.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 1 mg:n rivaroksabaania millilitrassa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

Pullo sisältää 5,25 g rakeita. Rakeet on suspendoitava uudelleen 100 ml:aan vettä.

Yksi pullo, joka sisältää rakeita
Yksi vedelle tarkoitettu 100 ml:n ruisku
Kaksi sinistä 5 ml:n ruiskua
Kaksi sinistä 10 ml:n ruiskua
Yksi adapteri

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pyydä apteekkihenkilökuntaa tai lääkärää täyttämään seuraavat tiedot:

Lapsen paino: kg

Lapsen annos: ml

Lapselle annetaan tämä annos (merkitse rasti ruutuun):

- ☐ Kerran päivässä
- ☐ Kaksi kertaa päivässä
- ☐ Kolme kertaa päivässä

Ravista vähintään 60 sekunnin ajan valmistamisen jälkeen.

Ravista vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaista käyttökertaa.



Suun kautta vasta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ja käyttöohjeet ennen käyttöä.

103,4 mg rivaroksabaania 103,4 ml:n kokonaistilavuudessa (kun käyttökuntoon saatettu 100 ml:lla vettä)

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

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspension säilyy 14 päivää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä. Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/051

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xarelto 1 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

250 ML:N LASIPULLON ETIKETTI (RAKEET) (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
rivaroksabaani

Vähintään 4 kg painaville lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Rakeet sisältävät 19,69 mg rivaroksabaania grammassa.

Pullo sisältää 103,4 mg rivaroksabaania.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio sisältää 1 mg:n rivaroksabaania millilitrassa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E 211). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

5,25 g rakeita. Rakeet on suspendoitava uudelleen 100 ml:aan vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista vähintään 60 sekunnin ajan valmistamisen jälkeen.

Ravista vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaista käyttökertaa.



Suun kautta vasta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ja käyttöohjeet ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. (= valmistamispäivä + 14 päivää):

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/472/051

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

POTILASKORTTI

[Xarelto tabletit 2.5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / hoidon aloituspakkaus]

Potilaskortti

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Xarelto 10 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Xarelto 15 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

Xarelto 20 mg (merkitse potilaalle määrätty annos rastittamalla ruutu)

♦ **Pidä tämä kortti aina mukanas**

♦ **Näytä tämä kortti aina lääkärille tai hammaslääkärille ennen hoitotoimenpiteitä**

Käytän verenohennuslääkettä, joka on Xarelto (rivaroksabaani).

Nimi

Osoite

Syntymäaika

Paino

Muut lääkkeet/sairaudet

Hätätapauksissa

ilmoittakaa:

Lääkärin nimi:

Lääkärin puhelin:

Lääkärin leima:

Ilmoittakaa myös:

Nimi:

Puhelin:

Suhde potilaaseen:

Tietoa terveydenhuollon ammattilaiselle:

♦ INR-mittausta ei tule käyttää, koska se ei kuvaa Xarelto-valmisteen antikoagulanttivaikutusta luotettavasti.

Mitä minun tulisi tietää Xarelto-valmisteesta?

♦ Xarelto ohentaa verta ja estää siten vaarallisten veritulppien muodostumisen.

♦ Ota Xarelto-valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Parhaan suojan veritulppia vastaan saat, kun otat sinulle määrätty annokset säännöllisesti.

♦ Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä lopettaminen saattaa lisätä veritulpan riskiä.

♦ Ennen kuin aloitat ottamaan Xarelto-valmistetta, kerro lääkärille kaikista muista lääkevalmisteista, joita parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai aiot alkaa ottaa.

♦ Kerro aina että käytät Xarelto-valmistetta ennen kuin sinulle tehdään kirurginen tai muu toimenpide

Milloin tarvitsen lääkärin apua?

Xarelto-valmisteen kaltaista verenohennuslääkettä käytettäessä on tärkeää olla tietoinen sen mahdollisista haittavaikutuksista. Yleisin haittavaikutus on verenvuoto. Jos tiedät, että sinulla on verenvuotoriski, älä ala käyttää Xarelto-valmistetta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain seuraavista verenvuodon merkeistä tai oireista:

- ♦ kipua
- ♦ turvotusta tai epämukavuutta
- ♦ päänsärkyä, huimausta tai heikotusta
- ♦ epänormaalia mustelmien muodostumista, nenä- tai ienverenvuotoa tai jos verenvuodon tyrehtyminen kestää poikkeuksellisen kauan
- ♦ tavallista runsaampaa kuukautisvuotoa tai muuta verenvuotoa emättimestä
- ♦ virtsassasi on verta ja se voi olla vaaleanpunaista tai ruskeaa taikka ulosteesi ovat punaisia tai mustia
- ♦ yskit verta taikka oksennat verta tai kahvinporoja muistuttavia hiukkasia

Miten otan Xarelto®-valmistetta?

- ♦ Parhaan suojan saamiseksi Xarelto
 - 2,5 mg voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman
 - 10 mg voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman
 - 15 mg tulee ottaa ruoan kanssa
 - 20 mg tulee ottaa ruoan kanssa

POTILASKORTTI

[Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensionia varten]

Potilaskortti

Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensionia varten

Tietoa hoitajille/potilaille:

♦ Pidä tämä kortti aina mukanas

♦ Näytä tämä kortti aina lääkärille tai hammaslääkärille ennen hoitotoimenpiteitä

[QR-koodi], [nettiosoite]

Katso koulutusvideolta kuinka oraalisuspensio valmistetaan ja annetaan.

Käytän verenohennuslääkettä, joka on Xarelto (rivaroksabaani).

Nimi

Osoite

Syntymäaika

Paino

Muut lääkkeet/sairaudet

Hätätapauksissa

ilmoittakaa:

Lääkärin nimi:

Lääkärin puhelin:

Lääkärin leima:

Ilmoittakaa myös:

Nimi:

Puhelin:

Suhde potilaaseen:

Tietoa terveydenhuollon ammattilaiselle:

♦ INR-mittausta ei tule käyttää, koska se ei kuvaa Xarelto-valmisteen antikoagulanttivaikutusta luotettavasti.

Mitä minun tulisi tietää Xarelto-valmisteesta?

♦ Xarelto ohentaa verta ja estää siten vaarallisten veritulppien muodostumisen.

♦ Ota Xarelto-valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Parhaan suojan veritulppia vastaan saat, kun otat sinulle määrätty annokset säännöllisesti.

♦ Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä lopettaminen saattaa lisätä veritulpan riskiä.

♦ Ennen kuin aloitat ottamaan Xarelto-valmistetta, kerro lääkärille kaikista muista lääkevalmisteista, joita parhaillaan otat/lapsesi ottaa, olet/lapsesi on äskettäin ottanut tai aiot/lapsesi aikoo alkaa ottaa.

♦ Kerro aina että käytät/lapsesi käyttää Xarelto-valmistetta ennen kuin sinulle/lapsellesi tehdään kirurginen tai muu toimenpide

Milloin tarvitsen lääkärin apua?

Xarelto-valmisteen kaltaista verenohennuslääkettä käytettäessä on tärkeää olla tietoinen sen mahdollisista haittavaikutuksista. Yleisin haittavaikutus on verenvuoto. Jos tiedät, että sinulla/lapsellasi on verenvuotoriski, älä ala antaa lapsellesi/käyttää Xarelto-valmistetta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos lapsellasi/sinulla ilmenee jotain seuraavista verenvuodon merkeistä tai oireista:

- ◆ kipua
- ◆ turvotusta tai epämukavuutta
- ◆ päänsärkyä, huimausta tai heikotusta
- ◆ epänormaalia mustelmien muodostumista, nenä- tai ienverenvuotoa tai jos verenvuodon tyrehtyminen kestää poikkeuksellisen kauan
- ◆ tavallista runsaampaa kuukautisvuotoa tai muuta verenvuotoa emättimestä
- ◆ virtsassasi on verta ja se voi olla vaaleanpunaista tai ruskeaa taikka ulosteesi ovat punaisia tai mustia
- ◆ yskit/lapsesi yskii verta taikka oksennat/lapsesi oksentaa verta tai kahvinporoja muistuttavia hiukkasia

Miten annan lapselle/otan Xarelto®-valmistetta?

- ◆ Parhaan suojan saamiseksi Xarelto 1 mg/ml tulee antaa/ottaa syöttämisen yhtydessä (rintamaito tai äidinmaidonvastike) tai aterian kanssa.

Se voidaan antaa nenämahaletkun tai mahaletkun kautta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xarelto 2,5 mg tabletit, kalvopäällysteiset rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään

Sinulle on määrätty Xarelto-valmistetta,

- koska sinulla on todettu akuutti sepelvaltimotautikohtaus (joukko tautitiloja mukaan lukien sydänkohtaus ja epästabiili angina pectoris, vakava rintakivun muoto) ja tietyt sydänlihaskivun verikokeet ovat olleet koholla.
Xarelto pienentää aikuisilla uuden sydänkohtauksen riskiä tai riskiä kuolla sydän- ja verisuonitautiin.

Xarelto-valmistetta ei määrätä yksinään. Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi joko

- asetyylisalisyylihappoa tai
- asetyylisalisyylihappoa ja klopidoogreelia tai tiklopidiinia.

tai

- sinulla on todettu suuri riski saada veritulppa, mikä johtuu sepelvaltimotaudista tai oireita aiheuttavasta ääreisvaltimotaudista.
Xarelto pienentää aikuisilla veritulppien (aterotromboottisten tapahtumien) riskiä.
Xarelto-valmistetta ei määrätä yksinään. Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi asetyylisalisyylihappoa.
Joissakin tapauksissa, mikäli saat Xarelto-valmistetta jalan ahtautuneen tai tukkeutuneen valtimon verenkierron palauttamistoimenpiteen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinulle asetyylisalisyylihapon lisäksi myös klopidoogreelia, jota käytetään lyhyen aikaa.

Xarelto-valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja se kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyytymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

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

Älä ota Xarelto-valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja sinulla on aiemmin ollut verenvuoto tai verihyytymä aivoissa (aivohalvaus)
- jos sinulla on sepelvaltimotauti tai ääreisvaltimotauti ja jos sinulla on ollut verenvuoto aivoissa (aivohalvaus) tai tukkeuma pienissä valtimoissa, jotka kuljettavat verta aivojen sisempiin kudoksiin (lakunaarinen aivohalvaus) tai sinulla on ollut veritulppa aivoissa (iskeeminen, ei-lakunaarinen aivohalvaus) viimeisen kuukauden aikana
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Xarelto-valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

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

Xarelto-valmistetta ei tulisi käyttää yhdessä tiettyjen veren hyytymistä vähentävien muiden lääkkeiden kanssa (kuten prasugreeli tai tikagrelori) asetyylisalisyylihappoa ja klopido greelia/tiklopidiinia lukuun ottamatta.

Ole erityisen varovainen Xarelto-valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vaikea munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Xarelto")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneita ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai aiempi keuhkoverenvuoto
 - olet yli 75-vuotias
 - painat alle 60 kg
 - sinulla on sepelvaltimotauti ja vaikea-asteinen, oireinen sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopiaiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkevalmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärin määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärin määrääminä aikoina.

- kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Xarelto 2,5 mg -tabletteja **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**. Käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xarelto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos käytät**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinien antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli, prasugreeli ja tikagrelori (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”))
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkevalmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**
 - joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävä rohdosvalmiste
 - rifampisiinia (antibiootti).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Xarelto-valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Xarelto-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Xarelto-valmistetta. Jos tulet raskaaksi ottaessasi tätä lääkevalmistetta, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

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

3. Miten Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Suosittelun annos on yksi tabletti (2,5 mg) kahdesti vuorokaudessa. Ota Xarelto samaan aikaan joka päivä (esimerkiksi yksi tabletti aamulla ja yksi illalla). Tämä lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisuutena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Xarelto. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Xarelto-tabletin mahaletkun kautta.

Xarelto-valmistetta ei määrätä yksinään.

Lääkäri määrää sinua ottamaan lisäksi asetyylisalisyylihappoa. Jos saat Xarelto-valmistetta akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinua ottamaan myös klopido greelia tai tiklopidiinia.

Mikäli saat Xarelto-valmistetta jalan ahtautuneen tai tukkeutuneen valtimon verenkierron palauttamistoimenpiteen jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinulle asetyylisalisyylihapon lisäksi myös klopido greelia, jota käytetään lyhyen aikaa.

Lääkäri kertoo, kuinka paljon näitä lääkkeitä on otettava (yleensä 75 tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa päivässä tai 75 tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa ja joko 75 mg klopido greelia tai normaali päiväannos tiklopidiinia päivässä).

Milloin Xarelto-hoito aloitetaan

Xarelto-hoito akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen tulee aloittaa mahdollisimman pian akuutin sepelvaltimotautikohtauksen stabiloinnin jälkeen, aikaisintaan 24 tunnin kuluttua sairaalaan tulosta hetkellä, jolloin parenteraalinen (injektiona annettava) hyytymisenestolääkitys tavallisesti lopetettaisiin.

Jos sinulla on todettu sepelvaltimotauti tai ääreisvaltimotauti, lääkäri kertoo, milloin hoito on aloitettava.

Lääkäri päättää, miten pitkään hoitoa tulee jatkaa.

Jos otat enemmän Xarelto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Xarelto-tablettia. Liian monen Xarelto-tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Xarelto-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jos olet unohtanut annoksen, ota seuraava tabletti normaaliin aikaan.

Jos lopetat Xarelto-valmisteen oton

Käytä Xarelto-valmistetta säännöllisesti niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle.

Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, se saattaa lisätä riskiä saada uusi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai kuolla sydän- ja verisuonitautiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Xarelto saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Merkkejä verenvuodosta**

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys.
Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris, jotka voivat olla merkkejä verenvuodosta.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

- **Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta**

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, hematologisia muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

- **Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta**

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaalialueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- veren tai nesteen tihkuvuoto leikkaushaavasta
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lisääntyneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän suurentuneen
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen tiheälyöntisyys
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- nivusiin muodostuva verikertymä (mustelma), joka on komplikaatio sydäntoimenpiteessä, jossa viedään katetri jalan valtimoon (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia)
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xarelto sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 2,5 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (2910), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia”.
Tabletin kalvopäällyste: makrogoli (3350), hypromelloosi (2910), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xarelto 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”2,5” ja kolmio.

Ne toimitetaan

- läpipainopakkauksissa 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 tai 196 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 10 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- moniannospakkauksissa, jotka sisältävät 10 pahvikotelo, joissa kussakin on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia tai
- pulloissa, jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Valmistaja on tunnistettavissa eränumerosta, joka on painettu pahvikotelon sivuläppään ja jokaiseen läpipainoliuskaan tai pulloon:

- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BX, valmistaja on
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on IT, valmistaja on
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BT, valmistaja on
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen

Saksa
Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xarelto 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään

Xarelto-valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja sitä käytetään aikuisille

- laskimoiden veritulppien ehkäisyyn lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen. Lääkärisi on määrännyt tämän lääkkeen sinulle, sillä leikkauksen jälkeen veritulppien riski on lisääntynyt
- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Xarelto kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyyttymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

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

Älä ota Xarelto-valmistetta

- jos olet allerginen rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Xarelto-valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

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

Ole erityisen varovainen Xarelto-valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - keskivaikea tai vaikea munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Xarelto”)
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkehoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneita ja täynnä märkää (*bronkiektasia*), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopesiko jokin toinen hoito sinulle paremmin
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- Jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkärankaasi (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - On hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Xarelto 10 mg -tabletteja **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**. Käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xarelto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos käytät:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinien antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona, joka on rytmihäiriölääke
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**
 - joitakin **epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä** (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
 - rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Xarelto-valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Xarelto-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Xarelto-valmistetta. Jos tulet raskaaksi ottaessasi tätä lääkettä, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Xarelto valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

- Laskimoiden veritulppeiden ehkäisy lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen
Suositeltu annos on yksi Xarelto 10 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.

- Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja veritulppien uusiutumisen ehkäisy
Kun olet saanut vähintään 6 kuukauden ajan hoitoa veritulppien vuoksi, suositeltu annos on joko yksi 10 mg tabletti kerran päivässä tai yksi 20 mg tabletti kerran päivässä. Lääkäri on määrännyt sinulle Xarelto 10 mg -tabletit kerran päivässä.

Nielaise tabletti mieluiten veden kanssa.
Xarelto-valmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Xarelto. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Xarelto-tabletin mahaletkun kautta.

Milloin Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tabletti joka päivä lääkärisi määräämän ajan.
Yritä ottaa tabletti samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompi muistaa.
Lääkäri päättää, miten pitkään hoitoa tulee jatkaa.

Laskimoiden veritulppien ehkäisy lonkka- tai polviproteesileikkauksen jälkeen:
Ota ensimmäinen tabletti 6-10 tunnin kuluttua leikkauksesta.
Jos sinulle on tehty suuri lonkkaleikkaus, sinun on yleensä otettava tabletteja 5 viikkoa.
Jos sinulle on tehty suuri polvileikkaus, sinun on yleensä otettava tabletteja 2 viikkoa.

Jos otat enemmän Xarelto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Xarelto-tablettia. Liian monen Xarelto-tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Xarelto-valmistetta

Jos olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten tablettien ottamista kerran päivässä normaaliin tapaan.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Xarelto-valmisteen oton

Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Xarelto ehkäisee vakavan tilan kehittymistä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Muiden samankaltaisten verihiyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Xarelto saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, **jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- **Merkkejä verenvuodosta**
 - verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, tajunnantason lasku, ja niskan

jäykkyys.

Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)

- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris, jotka voivat olla merkkejä verenvuodosta.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

- **Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta**

- voimakasta ihottumaa, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, hematologisia muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

- **Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta**

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaalialueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- veren tai nesteen tihkuvuoto leikkaushaavasta
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombositopenia (veren hyyttymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen
- pyörtyminen
- huonovointisuus

- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- nivusiin muodostuva verikertymä (mustelma), joka on komplikaatio sydäntoimenpiteessä, jossa viedään katetri jalan valtimoon (pseudoaneurysma)

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia).
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntomuutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xarelto sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 10 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (2910), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Xarelto

sisältää laktoosia ja natriumia”.

Tabletin kalvopäällyste: makrogoli (3350), hypromelloosi (2910), titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xarelto 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”10” ja kolmio.

Ne toimitetaan

- läpipainopakkauksissa 5, 10, 14, 28, 30 tai 98 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 10 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- moniannospakkauksissa, jotka sisältävät 10 pahvikotelo, joissa kussakin on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia tai
- pulloissa, jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Valmistaja on tunnistettavissa eränumerosta, joka on painettu pahvikotelon sivuläppään ja jokaiseen läpipainoliuskaan tai pulloon:

- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain ovat BX, valmistaja on
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain ovat IT, valmistaja on
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BT, valmistaja on
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikkaheillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään

Xarelto-valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani.

Xarelto-valmistetta käytetään aikuisille

- veritulppien ehkäisyyn aivoissa (aivohalvaus) ja kehon muissa verisuonissa, jos sinulla on ei-valvulaariseksi eteisvärinäksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Xarelto-valmistetta käytetään vähintään 30 kg painaville lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille:

- veritulppien hoitoon laskimoissa tai keuhkojen verisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen, kun ensin on annettu veritulppien hoitoon käytettäviä, pistoksena annettavia lääkkeitä vähintään 5 päivän ajan.

Xarelto kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyytymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

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

Älä ota Xarelto-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Xarelto-valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

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

Ole erityisen varovainen Xarelto-valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vakava munuaissairaus aikuisilla tai kohtalainen tai vakava munuaissairaus lapsilla ja nuorilla, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Xarelto")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopiaiko jokin toinen hoito sinulle paremmin
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Xarelto-tabletteja **ei suositella alle 30 kg painaville lapsille.**

Xarelto-valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille aikuisten käyttöaiheissa ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xarelto

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos otat:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**
 - joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
 - rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Xarelto-valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Xarelto-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Xarelto-valmistetta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xarelto voi aiheuttaa huimausta (yleinen haittavaikutus) tai pyörtymistä (melko harvinainen haittavaikutus) (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Älä aja, pyöräile tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Xarelto-valmiste on otettava ruoan kanssa.

Nielaise tabletti (tabletit) mieluiten veden kanssa.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Xarelto. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Ruokaile välittömästi tämän sekoituksen nielemisen jälkeen. Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Xarelto-tabletin mahaletkun kautta.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

- Aikuiset

- Veritulppien ehkäisy aivoissa (aivohalvaus) ja kehon muissa verisuonissa:
Suositeltu annos on yksi Xarelto 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.
Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta, annosta voidaan pienentää yhteen Xarelto 15 mg -tablettiin kerran vuorokaudessa.

Jos sinulle tehdään toimenpide sydämen tukkeutuneiden verisuonten vuoksi (toimenpidettä kutsutaan sepelvaltimoiden pallolaajennukseksi, jonka yhteydessä laajennettuun kohtaan asetetaan tukiverkko eli stentti), saatavilla on rajallisesti näyttöä siitä, että Xarelto-annosta tulee pienentää yhteen 15 mg:n tablettiin kerran päivässä (tai yhteen 10 mg:n tablettiin kerran päivässä, jos munuaistesi toiminta on heikentynyt) yhdistettynä verihitteen estolääkitykseen, kuten klopidoogreeliin.

- Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja veritulppien uusiutumisen ehkäisy:
Suositeltu annos on yksi Xarelto 15 mg -tabletti kahdesti vuorokaudessa 3 ensimmäisen viikon aikana. 3 hoitoviikon jälkeen suositeltu annos on yksi Xarelto 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa.
Kun olet saanut vähintään 6 kuukauden ajan hoitoa veritulppien vuoksi, lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa määräämällä sinulle joko yhden Xarelto 10 mg -tabletin kerran päivässä tai yhden 20 mg tabletin kerran päivässä.
Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta ja otat yhden Xarelto 20 mg -tabletin kerran vuorokaudessa, lääkäri saattaa pienentää annosta 3 hoitoviikon jälkeen yhteen Xarelto 15 mg -tablettiin kerran päivässä, jos verenvuotoriski on suurempi kuin veritulpan uusiutumisen riski.

- Lapset ja nuoret

Lääkäri laskee Xarelto-annoksen painon perusteella.

- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on vähintään 30 kg ja alle 50 kg**, on yksi **Xarelto 15 mg** -tabletti kerran päivässä.
- Suositeltu annos lapsille ja nuorille, joiden **paino on vähintään 50 kg**, on yksi **Xarelto 20 mg** -tabletti kerran päivässä.

Ota jokainen Xarelto-annos nesteen (esim. vesi tai mehu) kera aterian aikana. Ota tabletit joka päivä suurin piirtein samaan aikaan. Sinun kannattaa ehkä asettaa hälytys muistuttamaan tablettien ottamisesta.

Vanhemmille tai hoitajille: tarkkaile lasta jotta koko annos tulee varmasti otettua.

Xarelto-annos määräytyy painon perusteella, joten on tärkeää käydä varatuilla vastaanottokäynneillä, koska annosta täytyy ehkä muuttaa jos paino muuttuu.

Älä koskaan muuta Xarelto-annosta itse. Lääkäri muuttaa annosta tarvittaessa.

Älä yritä jakaa tablettia ottaaksesi tabletin sisältämää lääkeannosta pienemmän annoksen. Jos tarvitaan pienempää annosta, käytä tablettien sijasta Xarelto-rakeita oraalisuspensiota varten. Jos lapsi tai nuori ei pysty nielemään tabletteja kokonaisina, on käytettävä Xarelto-rakeita oraalisuspensiota varten.

Jos oraalisuspensiota ei ole saatavilla, Xarelto-tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Tämän seoksen ottamisen jälkeen on syötävä ruokaa. Lääkäri voi tarvittaessa antaa murskatun Xarelto-tabletin myös mahaletkun kautta.

Jos syljet annoksen pois tai oksennat

- alle 30 minuutin kuluttua Xarelto-annoksen ottamisesta: ota uusi annos.
- yli 30 minuutin kuluttua Xarelto-annoksen ottamisesta: **älä** ota uutta annosta. Tässä tapauksessa ota seuraava Xarelto-annos tavanomaiseen aikaan.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos toistuvasti syljet Xarelto-annoksen pois tai oksennat Xarelto-valmisteen ottamisen jälkeen.

Milloin Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tabletti (tabletit) joka päivä lääkärisi määräämän ajan.

Yritä ottaa tabletti (tabletit) samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompaa muistaa. Lääkärisi päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Verisuonitukosten ehkäisyyn aivoissa (aivohalvaus) ja muissa verisuonissa:

Jos sydämenrytmisi joudutaan palauttamaan normaaliksi rytminsiirron avulla, ota Xarelto-tabletteja lääkärisi määrääminä aikoina.

Jos unohtat ottaa Xarelto-valmistetta

- Aikuiset, lapset ja nuoret:

Jos otat yhden 20 mg:n tabletin tai yhden 15 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin yksi tabletti yhden vuorokauden aikana korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten yhden tabletin ottamista kerran päivässä.

- Aikuiset:

Jos otat yhden 15 mg:n tabletin kahdesti vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin kaksi 15 mg:n tablettia saman vuorokauden aikana. Jos olet unohtanut vuorokauden molemmat annokset, voit ottaa kaksi 15 mg:n tablettia samanaikaisesti saadaksesi yhteensä 30 mg saman vuorokauden aikana. Jatka seuraavana päivänä yhden 15 mg:n tabletin ottamista kahdesti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Xarelto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Xarelto-tablettia. Liian monen Xarelto-tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos lopetat Xarelto-valmisteen oton

Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Xarelto hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Xarelto saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, **jos sinä tai lapsi huomaa joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

• Merkkejä verenvuodosta

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, tajunnantason lasku, ja niskan

jäykkyys.

Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)

- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

- **Merkkejä vakavista ihoreaktioista**

- voimakas ihottuma, joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktio, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, hematologisia muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

- **Merkkejä vakavista allergisista reaktioista**

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo aikuisilla, lapsilla ja nuorilla havaituista mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaali-alueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleihin
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen.
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen

- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio
- paikallinen turvotus
- ihon ja silmien keltaisuus- sydäntoimenpiteessä, jossa katetrin avulla hoidetaan kaventuneita sepelvaltimoita, voi katetrin sisäänmenokohtaan muodostua verikertymä/mustelma (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia).
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Xarelto-hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ovat yleensä olleet samantyyppisiä kuin aikuisilla ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu useammin lapsilla ja nuorilla:

Hyvin yleiset (saattavat vaikuttaa yli 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- päänsärky
- kuume
- nenäverenvuoto
- oksentelu

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen,
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon (sappiväriaineen) kohonneen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- runsaat kuukautiset.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- verikokeet saattavat osoittaa erään bilirubiinin alatyypin (suora bilirubiini, sappiväriaine) kohonneen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xarelto sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (2910), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia”.
Tabletin kalvopäällyste: makrogoli (3350), hypromelloosi (2910), titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Xarelto 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kaksoiskupera tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”15” ja kolmio.

Ne toimitetaan

- läpipainopakkauksissa 10, 14, 28, 42 tai 98 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 10 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- moniannospakkauksissa, jotka sisältävät 10 pahvikotelo, joissa kussakin on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia tai
- pulloissa, jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Xarelto 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä, kaksoiskupera tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”20” ja kolmio.

Ne toimitetaan

- läpipainopakkauksissa 10, 14, 28 tai 98 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 10 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvipakkauksissa tai
- moniannospakkauksissa, jotka sisältävät 10 pahvikotelo, joissa kussakin on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia tai
- pulloissa, jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Valmistaja on tunnistettavissa eränumerosta, joka on painettu pahvikotelon sivuläppään ja jokaiseen läpipainoliuskaan tai pulloon:

- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BX, valmistaja on
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on IT, valmistaja on
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BT, valmistaja on
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 6

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xarelto 15 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Xarelto 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Hoidon aloituspakkaus

Ei lapsille
rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikkaheillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään

Xarelto-valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani ja sitä käytetään aikuisille

- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkojen laskimoissa (keuhkoembolia) sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen.

Xarelto kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyyttymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyttymiä.

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

Älä ota Xarelto-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa
- jos sinulla on elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota Xarelto-valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

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

Ole erityisen varovainen Xarelto-valmisteen suhteen

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten voi olla seuraavissa tapauksissa:
 - vakava munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossasi
 - jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini), veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Xarelto")
 - verenvuotohäiriöitä
 - hyvin korkea verenpaine, jota ei lääkeshoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai refluksitaudista johtuva ruokatorven tulehdus (kun mahan sisällön nouseminen ruokatorveen ärsyttää sitä) tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - silmän verkkokalvon verisuonien sairaus (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoverenvuotoa
- jos sinulla on sydämen keinoläppä
- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin
- jos lääkärisi toteaa, että verenpaineesi ei ole tasapainossa, tai jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos joudut leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
- jos leikkaukseesi kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - on hyvin tärkeää ottaa Xarelto-valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärisi määrääminä aikoina.
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat puudutuksen päätyttyä jaloissasi tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä, sillä tarvitset kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Xarelto-hoidon aloituspakkausta **ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille**, sillä se on suunniteltu nimenomaan aikuispotilaiden hoidon aloitukseen, eikä sen käyttäminen lapsille ja nuorille ole asianmukaista.

Muut lääkevalmisteet ja Xarelto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos otat:**
 - sienitulehduslääkkeitä (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri)
 - muita veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - tulehdus- ja kipulääkkeitä (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)

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

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, hän voi myös määrätä ennaltaehkäisevää mahahaavalääkitystä.

- **Jos käytät:**

- joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävää rohdosvalmiste
- rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua Xarelto-valmisteella ja seurataanko tilaasi tarkemmin.

Raskaus ja imetys

Älä ota Xarelto-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä ottaessasi Xarelto-valmistetta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoitotoimenpiteistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

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

3. Miten Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Xarelto-valmiste on otettava ruoan kanssa.

Nielaise tabletti (tabletit) mieluiten veden kanssa.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, pyydä lääkäriltä tietoa muista tavoista ottaa Xarelto. Tabletin voi murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Ruokaile välittömästi tämän sekoituksen nielemisen jälkeen.

Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Xarelto-tabletin mahaletkun kautta.

Kuinka paljon valmistetta otetaan

Suosittelun annos on yksi Xarelto 15 mg -tabletti kahdesti vuorokaudessa 3 ensimmäisen viikon aikana. 3 hoitoviikon jälkeen suositeltu annos on yksi Xarelto 20 mg -tabletti kerran vuorokaudessa. Tämä Xarelto 15 mg ja 20 mg hoidon aloituspakkaus on tarkoitettu vain 4 ensimmäiselle hoitoviikolle. Kun olet käyttänyt tämän pakkauksen loppuun, hoito jatkuu annoksella Xarelto 20 mg kerran vuorokaudessa kuten lääkäri on sinulle kertonut.

Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta, lääkäri saattaa pienentää annosta 3 hoitoviikon jälkeen yhteen Xarelto 15 mg -tablettiin kerran päivässä, jos verenvuotoriski on suurempi kuin veritulpan uusiutumisen riski.

Milloin Xarelto-valmistetta otetaan

Ota tabletti (tabletit) joka päivä lääkärisi määräämän ajan.

Yritä ottaa tabletti (tabletit) samaan aikaan joka päivä, jolloin tabletin ottaminen on helpompi muistaa. Lääkärisi päättää, kuinka kauan hoitoa on jatkettava.

Jos otat enemmän Xarelto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta Xarelto-tablettia. Liian monen Xarelto-tabletin ottaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos unohdat ottaa Xarelto-valmistetta

- Jos otat yhden 15 mg:n tabletin kahdesti vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin kaksi 15 mg:n tablettia saman vuorokauden aikana. Jos olet unohtanut vuorokauden molemmat annokset, voit ottaa kaksi 15 mg:n tablettia samanaikaisesti saadaksesi yhteensä 30 mg saman vuorokauden aikana. Jatka seuraavana päivänä yhden 15 mg:n tabletin ottamista kahdesti vuorokaudessa.
- Jos otat yhden 20 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa ja olet unohtanut annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Älä ota useampaa kuin yksi tabletti yhden vuorokauden aikana korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava tabletti seuraavana päivänä ja jatka sitten yhden tabletin ottamista kerran päivässä.

Jos lopetat Xarelto-valmisteen oton

Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Xarelto hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Muiden samankaltaisten verihyytymien muodostumista ehkäisevien lääkkeiden tapaan Xarelto saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos huomaat joitakin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Merkkejä verenvuodosta**
 - verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireina voivat olla päänsärky, toispuoleinen voimattomuus, oksentelu, kouristukset, tajunnantason lasku, ja niskan jäykkyys.
Vakava hätätapaus. Hae välittömästi lääkärinapua!)
 - pitkittynyt tai runsas verenvuoto
 - poikkeuksellinen heikkoudentunne, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris, jotka voivat olla merkkejä verenvuodosta.
- Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai muuttaa hoitoasi.

- **Merkkejä vakavasta ihoreaktiosta**

- voimakasta ihottumaa , joka leviää, tai rakkuloita tai limakalvomuutoksia esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktion, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, hematologisia muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

- **Merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta**

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaalialueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombosytopenia (veren hyyttymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen.
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)

- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- sydäntoimenpiteessä, jossa katetrin avulla hoidetaan kaventuneita sepelvaltimoita, voi katetrin sisäänmenokohtaan muodostua verikertymä/mustelma (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kerääntyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia).
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa lompakkokotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Murskatut tabletit

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

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xarelto sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi tabletti sisältää 15 mg tai 20 mg rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (2910), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Xarelto sisältää laktoosia ja natriumia”.
Tabletin kalvopäällyste: makrogoli (3350), hypromelloosi (2910), titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xarelto 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”15” ja kolmio.

Xarelto 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu BAYER-risti ja toiselle puolelle ”20” ja kolmio.

4 ensimmäisen hoitoviikon aloituspakkaus: yksi 49 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus

4 ensimmäiselle hoitoviikolle sisältää:

lompakkokotelossa 42 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 15 mg rivaroksabaania ja

7 kalvopäällysteistä tablettia, jotka sisältävät 20 mg rivaroksabaania.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Valmistaja on tunnistettavissa eränumerosta, joka on painettu pahvikotelon sivuläppään ja jokaiseen läpipainoliuskaan tai pulloon:

- Jos ensimmäinen ja toinen kirjan on BX, valmistaja on
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjan on IT, valmistaja on
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia
- Jos ensimmäinen ja toinen kirjain on BT, valmistaja on
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Saksay

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 6

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xarelto 1 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten rivaroksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja. Tämä pakkausseloste on osoitettu potilaalle ("sinä") ja vanhemmalle tai hoitajalle, joka antaa tätä lääkettä lapselle.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapselle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet.
- Jos havaitset itselläsi tai lapsella haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat tai annat Xarelto-valmistetta
3. Miten Xarelto-valmistetta otetaan tai annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xarelto on ja mihin sitä käytetään

Xarelto-valmisteen vaikuttava aine on rivaroksabaani.

Xarelto kuuluu antitromboottisten lääkevalmisteiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä veren hyytymistekijää (hyytymistekijä Xa:ta) ja vähentää siten veren taipumusta muodostaa hyytymiä.

Xarelto-valmistetta käytetään täysiaikaisina syntyneille vastasyntyneille, vauvoille, pikkulapsille, lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

- veritulppeiden hoitoon laskimoissa tai keuhkojen verisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen, kun ensin on annettu veritulppeiden hoitoon käytettäviä, pistoksena annettavia lääkkeitä vähintään 5 päivän ajan.

Lue tämän lääkkeen mukana toimitetut käyttöohjeet ja noudata niitä, sillä niissä kerrotaan, miten Xarelto-oraalisuspensio valmistetaan ja miten sitä otetaan tai annetaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat tai annat Xarelto-valmistetta

Älä ota tai anna Xarelto-valmistetta

- jos sinä olet tai lapsi on **allerginen** (yliherkkä) rivaroksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla tai lapsella on **runsasta verenvuotoa**
- jos sinulla tai lapsella on **elinsairaus tai tila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovaurio tai -verenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)**
- jos käytät tai lapsi käyttää veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa
 - veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai
 - hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla tai lapsella on **maksasairaus**, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin
- jos olet **raskaana tai imetät**, tai jos nuori on raskaana tai imettää.

Älä ota tai anna Xarelto-valmistetta ja kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua tai lasta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Xarelto-valmistetta

- jos sinulla tai lapsella on **lisääntynyt verenvuotoriski. Näin voi olla seuraavissa tapauksissa:**
 - kohtalainen tai vakava munuaissairaus, sillä munuaisen toiminta saattaa vaikuttaa siihen, kuinka suuri määrä lääkettä toimii kehossa
 - jos käytät tai lapsi käyttää muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatrania, apiksabaani tai hepariini), mikäli ne ovat ehdottoman välttämättömiä (ks. kohta ”Älä ota tai anna Xarelto-valmistetta”))
 - **verenvuotohäiriöt**
 - **hyvin korkea verenpaine**, jota ei lääkehoidolla saada hoitotasapainoon
 - mahalaukun tai suoliston sairaus, johon voi liittyä vuotoja, esim. suoliston tai mahalaukun tulehdus tai ruokatorven tulehdus, joka johtuu mahahapon nousemisesta ruokatorveen tai kasvaimet, jotka sijaitsevat mahalaukussa tai suolistossa tai sukuelimissä tai virtsateissä
 - **silmän verkkokalvon verisuonien sairaus** (retinopatia)
 - keuhkosairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet ja täynnä märkää (bronkiektasia), tai aiemmin esiintynyt keuhkoverenvuoto
- jos sinulla tai lapsella on **sydämen keinoläppä**
- jos sairastat tai lapsi sairastaa fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä)
- **jos verenpaineesi tai lapsen verenpaine ei ole tasapainossa**
- **jos keuhkoissa olevan veritulpan poistamiseksi suunnitellaan muuta hoitoa tai leikkausta.**

Jos jokin näistä koskee sinua tai lasta, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista tai antamista. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua tai lasta tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tai lapsen tilaa tarkemmin.

Älä anna Xarelto-valmistetta alle 6 kuukauden ikäisille lapsille, jotka

- ovat syntyneet ennen 37. raskausviikkoa tai
- ovat alle 2,6 kg:n painoisia tai
- ovat saaneet rintamaitoa tai äidinmaidonkorviketta alle 10 päivän ajan.

Näissä tapauksissa Xarelto-valmisteen annostusta ei voida luotettavasti määrittää, eikä sitä ole tutkittu tällaisilla lapsilla.

Jos joudut tai lapsi joutuu leikkaukseen:

- on hyvin tärkeää ottaa tai antaa Xarelto-valmiste ennen leikkausta tai sen jälkeen tarkasti lääkärin määrääminä aikoina.
- **jos leikkaukseen kuuluu injektio tai katetri selkänikamien väliin** (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutus tai kivunlievitys):
 - **on hyvin tärkeää ottaa tai antaa Xarelto-valmiste ennen pistosta tai katetrin poistoa ja niiden jälkeen tarkasti lääkärin määrääminä aikoina.**
 - kerro heti lääkärillesi, jos huomaat itselläsi tai lapsella puudutuksen päätyttyä jaloissa tunnottomuutta, heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä. Tällöin tarvitaan kiireellistä hoitoa.

Lapset ja nuoret

Xarelto-oraalisuspensiota käytetään alle 18-vuotiaille potilaille veritulppien hoitoon laskimoissa tai keuhkojen verisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisemiseen. Sen käytöstä lapsilla ja nuorilla muissa käyttöaiheissa ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Xarelto

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai lapsi ottaa, olet/on äskettäin ottanut tai saatat/saattaa ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

- **Jos otat tai lapsi ottaa:**
 - **sienitulehduslääkkeitä** (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), ellei niitä käytetä ainoastaan iholla
 - ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon – kun keho tuottaa liikaa kortisolia)
 - joitakin bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin käytettäviä lääkkeitä (esim. klaritromysiini, erytromysiini)
 - joitakin **HIV-infektion ja AIDSin hoitoon käytettyjä lääkkeitä** (esim. ritonaviiri)
 - muita **veren hyytymistä vähentäviä** lääkkeitä (esim. enoksapariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin antagonistit, kuten varfariini ja asenokumaroli)
 - **tulehdus- ja kipulääkkeitä** (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
 - dronedarona (rytmihäiriölääke)
 - joitakin masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet).

Jos jokin näistä koskee sinua tai lasta, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista tai antamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa tehostua. Lääkärisi päättää, hoidetaanko sinua tai lasta tällä lääkkeellä ja seurataanko tilaasi tai lapsen tilaa tarkemmin.

Jos lääkärin mielestä sinulla tai lapsella on suurentunut vaara saada maha- tai suolistohaava, ennaltaehkäisevä mahahaavalääkitys voi olla tarpeen.

- **Jos käytät tai lapsi käyttää:**
 - joitakin epilepsian hoitoon käytettyjä lääkkeitä (fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennukseen käytettävä rohdosvalmiste
 - rifampisiinia, joka on antibiootti.

Jos jokin näistä koskee sinua tai lasta, kerro tästä lääkärillesi ennen Xarelto-valmisteen ottamista tai antamista, sillä Xarelto-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua tai lasta Xarelto-valmisteella ja seurataanko tilaasi tai lapsen tilaa tarkemmin.

Raskaus ja imetys

- **Älä ota tai anna Xarelto-valmistetta**, jos olet tai nuori on raskaana tai imetät/imettää.
- Jos **voit** tai nuori **voi tulla raskaaksi**, Xarelto-hoidon aikana on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.
- Jos tulet tai nuori tulee raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro välittömästi lääkärillesi, joka päättää hoidon jatkamisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xarelto voi aiheuttaa huimausta tai pyörtymistä. Sinun tai lapsen ei pidä ajaa, pyöräillä tai käyttää mitään työkaluja tai koneita, jos näitä oireita esiintyy.

Xarelto sisältää natriumbentsoaattia ja natriumia

Tämä lääke sisältää 1,8 mg natriumbentsoaattia (E 211) per millilitra oraalisuspensiota. Natriumbentsoaatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xarelto-valmistetta otetaan tai annetaan

Ota tätä lääkettä tai anna tätä lääkettä lapselle juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Varmista, että oikeat tiedot siitä, miten paljon ja kuinka usein Xarelto-valmistetta pitää ottaa tai antaa, on kirjoitettu pakkaukseen näille tiedoille varattuun kohtaan. Jos näin ei ole, pyydä asianmukaiset tiedot apteekkihenkilökunnalta tai lääkäriltä.

Käyttöohjeet

Miten Xarelto-oraalisuspensio valmistetaan ja otetaan tai annetaan:

- katso ohjeet pakkauksen mukana toimitetuista käyttöohjeista
- katso koulutusvideo, johon pääset tämän lääkkeen mukana toimitettavassa potilaskortissa olevan QR-koodin kautta.

Miten valmistetta otetaan tai annetaan

Ota tai anna Xarelto-oraalisuspensio syöttämisen (rintamaito tai äidinmaidonkorvike) tai aterian yhteydessä. Jokainen Xarelto-annos on nieltävä yhdessä tyypillisen nesteannoksen kera (esim. 6 kuukauden ikäisillä lapsilla 20 ml ja nuorilla 240 ml). Syöttämiseen käytetty tavanomainen nestemäärä (esim. rintamaito, äidinmaidonkorvike, ravintojuoma) voidaan laskea mukaan tähän tyypilliseen annokseen.

Lääkäri voi antaa oraalisuspension myös mahaletkun kautta.

Kuinka paljon valmistetta otetaan tai annetaan

Xarelto-annos riippuu potilaan painosta. Lääkäri laskee oraalisuspension määrän (tilavuuden) millilitroina (ml). Annos mitataan käyttämällä lääkkeen mukana toimitettua sinistä ruiskua (joko 1 ml:n, 5 ml:n tai 10 ml:n ruisku, ks. talukko 1). Lääkäri määrää tarvittavan lääkemäärän ja käytettävän ruiskun.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon oraalisuspensiota sinun tai lapsen pitää ottaa.

Jäljempänä on taulukko, jota lääkäri käyttää. **Älä muuta annosta itse.**

Lääkkeen mukana toimitetaan kaikki oraalisuspension valmistamiseen ja antamiseen tarvittavat materiaalit (juomavettä lukuun ottamatta). Käytä ainoastaan hiilihapotonta vettä kuplien välttämiseksi. Käytä Xarelto-valmisteen antamiseen **vain lääkkeen mukana toimitettua ruiskua**, jotta annos on varmasti oikea. Älä anna liuosta millään muulla keinolla (kuten toisenlaisella ruiskulla, lusikalla jne.).

Xarelto-annos määräytyy painon perusteella, joten varatuilla vastaanottokäynneillä on tärkeää käydä, koska annosta täytyy ehkä muuttaa jos paino muuttuu. Tämä koskee erityisesti alle 12 kg painavia lapsia. Näin varmistetaan, että lapsi saa oikean Xarelto-annoksen.

Taulukko 1: Lapsille suositeltu Xarelto-annos

Taulukko 1. Eupine suositettu kerta-annos				
Paino [kg]	Kerta-annos*	Päivittäiset antokerrat	Kokonais-vuorokausiannos*	Sopiva sininen ruisku
2,6 - < 3	0,8 ml	3 kertaa	2,4 ml	1 ml
3 - < 4	0,9 ml		2,7 ml	
4 - < 5	1,4 ml		4,2 ml	5 ml
5 - < 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 - < 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 - < 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 - < 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 - < 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 - < 30	5,0 ml	2 kertaa	10,0 ml	5 ml tai 10 ml
30 - < 50	15,0 ml	kerran	15,0 ml	10 ml
50 tai yli	20,0 ml		20,0 ml	
* 1 ml oraalisuspensiota vastaa 1 mg rivaroksabaania.				

Lääkäri saattaa myös määrätä tabletteja, jos sinä pystyt tai lapsi pystyy nielemään tabletin ja painatte vähintään 30 kg.

Milloin Xarelto-valmistetta otetaan tai annetaan

Ota tai anna oraalisuspensio ohjeen mukaan joka päivä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan.

Ota tai anna oraalisuspensio samaan aikaan joka päivä, jotta sen muistaminen olisi helpompaa. Sinun kannattaa ehkä asettaa hälytys muistutukseksi.
Tarkkaile lasta, jotta koko annos varmasti tulee otetuksi.

Jos lääkäri on kehottanut sinua ottamaan tai antamaan Xarelto-valmistetta

- kerran päivässä, tee se noin 24 tunnin välein
- kaksi kertaa päivässä, tee se noin 12 tunnin välein
- kolme kertaa päivässä, tee se noin 8 tunnin välein.

Lääkäri päättää, miten kauan sinun hoitoasi tai lapsen hoitoa pitää jatkaa.

Jos sinä tai lapsi syljet/sylkee annoksen pois tai oksennat/oksentaa

- alle 30 minuutin kuluttua Xarelto-annoksen ottamisesta: ota tai anna uusi annos.
- yli 30 minuutin kuluttua Xarelto-annoksen ottamisesta: **älä** ota tai anna uutta annosta. Ota tai anna seuraava Xarelto-annos antoaikataulun mukaisesti.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos toistuvasti syljet tai lapsi sylkee Xarelto-annoksen pois tai jos toistuvasti oksennat tai lapsi oksentaa Xarelto-valmisteen ottamisen jälkeen.

Jos unohtat ottaa tai antaa Xarelto-valmistetta

- **Jos otat tai annat Xarelto-valmistetta kerran päivässä**, ota tai anna unohtunut Xarelto-annos samana päivänä heti, kun muistat asian. Jos se ei ole mahdollista, jätä tämä annos väliin. Ota tai anna seuraava Xarelto-annos seuraavana päivänä. Älä ota tai anna enempää kuin yksi annos päivässä.
- **Jos otat tai annat Xarelto-valmistetta kaksi kertaa päivässä:**
 - Jos aamuannos unohtuu: Ota tai anna unohtunut annos heti, kun muistat asian. Voit ottaa tai antaa annoksen samanaikaisesti ilta-annoksen kanssa.
 - Jos ilta-annos unohtuu: Voit ottaa tai antaa unohtuneen annoksen vain samana iltana. Älä ota tai anna kahta annosta seuraavana aamuna.
- **Jos otat tai annat Xarelto-valmistetta kolme kertaa päivässä**, älä yritä korvata unohtunutta annosta. Jatka hoitoa seuraavalla antoaikataulun mukaisella annoksella (otetaan 8 tunnin välein).

Jatka hoitoa lääkärin määräyksen mukaan annoksen unohtumista seuraavana päivänä ottamalla tai antamalla lääkettä kerran, kaksi kertaa tai kolme kertaa päivässä.

Jos otat tai annat enemmän Xarelto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut tai antanut liian paljon Xarelto-oraalisuspensiota. Liian suuren Xarelto-annoksen ottaminen tai antaminen lisää verenvuotoriskiä.

Jos lopetat Xarelto-valmisteen oton tai antamisen

Älä lopeta Xarelto-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä Xarelto hoitaa ja ehkäisee vakavia sairauksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Muiden samankaltaisten, veritulppien muodostumista vähentävien lääkkeiden tapaan Xarelto saattaa aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa. Liiallinen verenvuoto voi aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun (sokin). Joissakin tapauksissa verenvuotoa voi olla vaikea havaita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, **jos sinulla tai lapsella esiintyy joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- **Verenvuodon merkit**

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (oireita voivat olla päänsärky, toispuoleinen heikkous, oksentelu, kouristukset, tajunnan tason aleneminen ja niskajäykkyys.
Vakava lääketieteellinen hätätilanne. Vaatii välitöntä lääkärinhoitoa!)
- pitkittynyt tai runsas verenvuoto
- poikkeuksellinen heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky, selittämätön turvotus, hengästyneisyys, rintakipu tai angina pectoris.

Lääkärisi saattaa seurata tilaasi tai lapsen tilaa tarkemmin tai muuttaa hoitoa.

- **Vakavan ihoreaktion merkit**

- voimakas ihottuma, joka leviää, tai rakkulat tai limakalvomuutokset esimerkiksi suussa tai silmissä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- lääkeainereaktio, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelintulehduksia, veriarvojen muutoksia ja systeemisen sairaustilan (DRESS eli yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä).

Nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä).

- **Vakavan allergisen reaktion merkit**

- kasvojen, huulien, suun, kielen ja nielun turvotus, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet, verenpaineen äkillinen lasku.

Vakavat allergiset reaktiot ovat erittäin harvinaisia (anafylaktiset reaktiot, ml. anafylaktinen sokki; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) ja melko harvinaisia (kohtauksittain esiintyvä paikallinen ihoturvotus ja allerginen turvotus; saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä).

Luettelo aikuisilla sekä lapsilla ja nuorilla havaituista mahdollisista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- veren punasolujen väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta sekä heikotusta tai hengenahdistusta
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, verenvuoto urogenitaalialueella (mukaan lukien veri virtsassa ja voimakas kuukautisvuoto), nenäverenvuoto, ienverenvuoto
- verenvuoto silmään (mukaan lukien verenvuoto silmän valkuaisista)
- verenvuoto kudokseen tai kehon onteloon (verenpurkauma, mustelma)
- veriyskä
- verenvuoto iholta tai ihon alla
- leikkauksen jälkeinen verenvuoto
- turvotus raajoissa
- raajakipu
- munuaisten toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- kuume
- vatsakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ripuli
- matala verenpaine (oireita saattavat olla huimaus tai pyörtyminen noustessa seisomaan)
- yleisen voiman ja energian väheneminen (heikotus, väsymys), päänsärky, huimaus
- ihottuma, kutiava iho
- verikokeet saattavat osoittaa joidenkin maksaentsyymien lukumäärän kohonneen.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verenvuoto aivoihin tai kallonsisäinen verenvuoto (ks. yllä, mahdolliset haittavaikutukset, jotka voivat olla merkkejä verenvuodosta)
- kipua ja turvotusta aiheuttava verenvuoto niveleen
- trombosytopenia (veren hyyttymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)

- allergiset reaktiot, mukaan lukien allergiset ihoreaktiot
- maksan toimintahäiriö (voidaan todeta lääkärin suorittamilla kokeilla)
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon, joidenkin haima- tai maksaentsyymiarvojen tai verihiutaleiden lukumäärän kohonneen.
- pyörtyminen
- huonovointisuus
- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- suun kuivuus
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1 000 henkilöstä):

- verenvuoto lihakseen
- kolestaasi eli sappitukos, hepatiitti eli maksatulehdus (mukaan lukien maksavaurio)
- ihon ja silmien keltaisuus
- paikallinen turvotus
- sydäntoimenpiteessä, jossa katetrin avulla hoidetaan kaventuneita sepelvaltimoita, voi katetrin sisäänmenokohtaan muodostua verikertymä/mustelma (pseudoaneurysma).

Hyvin harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä):

- eosinofiilien kertyminen, eräänlainen valkoisten granulosyyttisten verisolujen tyyppi, joka aiheuttaa tulehdusta keuhkoissa (eosinofiilinen keuhkokuume).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- munuaisten toimintahäiriö vakavan verenvuodon jälkeen.
- verenvuoto munuaisessa, johon joskus liittyy verivirtsaisuutta, mikä johdosta munuaiset eivät toimi kunnolla (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia).
- lisääntynyt paine jalkojen ja käsivarsien lihaksissa verenvuodon jälkeen, mikä aiheuttaa kipua, turvotusta, tuntuu muutoksia, tunnottomuutta tai halvauksen (verenvuodon aiheuttama lihasaitio-oireyhtymä).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Xarelto-hoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ovat yleensä olleet samantyyppisiä kuin aikuisilla ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu useammin lapsilla ja nuorilla:

Hyvin yleiset (saattavat vaikuttaa yli 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- päänsärky
- kuume
- nenäverenvuoto
- oksentelu.

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä):

- sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen
- verikokeet saattavat osoittaa bilirubiiniarvon (sappiväriaineen) kohonneen
- trombosytopenia (veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä)
- runsaat kuukautiset.

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä):

- verikokeet saattavat osoittaa erään bilirubiinin alatyypin (suora bilirubiini, sappiväriaine) kohonneen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset itselläsi tai lapsella haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xarelto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Valmistamisen jälkeen suspension kesto aika on 14 päivää huoneenlämmössä.

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä. Säilytä pystyasennossa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xarelto sisältää

- Vaikuttava aine on rivaroksabaani. Yksi lasipullo sisältää joko
 - 51,7 mg rivaroksabaania, johon lisätään 50 ml vettä,
 - tai 103,4 mg rivaroksabaania, johon lisätään 100 ml vettä.Valmistamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 1 mg:n rivaroksabaania.
- Muut aineet ovat:
Sitruunahappo, vedetön (E 330), hypromelloosi (2910), mannitoli (E 421), mikrokiteinen selluloosa, karboksimeetyliselluloosanatrium, natriumbentsoaatti (E 211) (ks. kohta 2 ”Xarelto sisältää natriumbentsoaattia ja natriumia”), sukraloosi (E 955), ksantaanikumi (E 415), makea ja kermanen aromi (sisältää makuaineita, maltodekstriiniä (maissi), propyleeniglykolia (E 1520) ja akaasiakumia (E 414)).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xarelto-rakeet oraalisuspensiota varten ovat valkoisia rakeita lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki.

Pakkauskoot

- **Alle 4 kg** painaville lapsille:
Taitettava pakkaus, jossa yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 2,625 g rakeita (vastaten 51,7 mg:aa rivaroksabaania), kaksi 1 ml:n sinistä ruiskua, yksi vedelle tarkoitettu 50 ml:n ruisku ja yksi adapteri.
- **Vähintään 4 kg** painaville lapsille:
Taitettava pakkaus, jossa yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 5,25 g rakeita (vastaten 103,4 mg:aa rivaroksabaania), kaksi 5 ml:n ja kaksi 10 ml:n sinistä ruiskua, yksi vedelle tarkoitettu 100 ml:n ruisku ja yksi adapteri.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lääkkeen määräävä lääkäri määrittää painoon perustuvan yksilöllisen annostilavuuden ja antovälin. Nämä tiedot on merkittävä vanhemmille, hoitajille tai potilaalle annettavaan ulkopakkaukseen.

Noudata huolellisesti jokaisessa pakkauksessa toimitettavia käyttöohjeita.

Katso kolutusvideo, johon pääset tämän lääkkeen mukana toimitettavassa potilaskortissa olevan QR-koodin kautta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 6

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Käyttöohjeet

Käyttöohjeet

Xarelto 1 mg/ml

Pullo, joka sisältää 2,625 g rakeita oraalisuspension valmistamista varten

Vaikuttava lääkeaine: rivaroksabaani

Oraalisuspension (rakeiden ja veden seoksen) valmistaminen ja antaminen

Sanasto ja symbolit

- Rakeet: jauhe (toimitetaan pullossa), joka sisältää vaikuttavaa lääkeainetta.
- Vedelle tarkoitettu ruisku: 50 ml:n ruisku, jolla mitataan 50 ml vettä ja lisätään vesi Xarelto-rakeita sisältävään pulloon.
- Suspensio: rakeiden ja veden seos (suun kautta annettavaksi).
- Sininen ruisku: ruisku, jossa on sininen mäntä jonka avulla Xarelto vedetään ulos ja annostellaan.



Huomio: Katso varoituksiin ja varotoimiin liittyvät asianmukaiset tiedot käyttöohjeista.



Katso käyttöohjeita.



Suojattava auringonvalolta



Suojattava kosteudelta



Valmistaja



Valmistuspäivämäärä



Viimeinen käyttöpäivämäärä



Viitenumero



Eränumero



Vain suun kautta



Sininen ruisku – Yksi potilas, useampi käyttökerta



Vedelle tarkoitettu ruisku – vain kertakäyttöön, älä käytä uudelleen



Älä käytä jos pakkaus on vaurioitunut



Lääkinnällinen laite



CE-merkintä vaatimustenmukaisuudesta

Ennen kuin aloitat

- Lue käyttöohjeet kokonaan läpi ennen kuin käytät Xarelto-valmistetta ensimmäistä kertaa ja ennen jokaisen annoksen antamista.
- Katso koulutusvideo, johon pääset tämän lääkkeen mukana toimitettavassa potilaskortissa olevan QR-koodin kautta.
- Varmista, että olet ymmärtänyt ohjeet, ennen kuin aloitat. Jos näin ei ole, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pakkausselosteessa on lisätietoja Xarelto-valmisteesta.

Pakkauksen sisältö

Kukin Xarelto-pakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet:



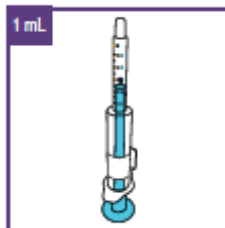
Yksi lapsiturvallisella kierrekorkilla suljettu pullo, joka sisältää Xarelto-rakeita.



Yksi yksittäispakattu vedelle tarkoitettu ruisku (vain kertakäyttöön).



Yksi yksittäispakattu pulloadapteri



Kaksi yksittäispakattua 1 ml:n sinistä ruiskua



Yhdet käyttöohjeet (tämä asiakirja)



Yksi pakkausseloste
Sisältää tärkeää tietoa Xarelto-valmisteesta.



Yksi potilaskortti

Tärkeää tietoa hätätilanteiden varalta.

Potilaskortti on pidettävä aina potilaan mukana, ja sitä on näytettävä kaikille lääkäreille ja hammaslääkeille ennen hoitoa.



Varoitukset:

Älä ota yksittäisiä tarvikkeita pois pakkauksistaan ennen kuin ohjeissa kehoitetaan tekemään niin.
Älä käytä Xarelto-valmistetta, jos jokin pakkauksista on avattu tai jokin tarvikkeista on vaurioitunut.
Älä käytä Xarelto-valmistetta kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

- Käytä suspension valmistamiseen **vain** hiilihapotonta juomavettä, kuplien välttämiseksi. Voit siis käyttää joko:
 - puhdasta hanavettä tai
 - hiilihapotonta (kuplatonta) mineraalivettä.
- On hyvin tärkeää, että rakeita sisältävään pulloon lisätään täsmälleen oikea määrä vettä. Näin varmistetaan, että Xarelto-valmisteen pitoisuus on oikea.
 - Mittaa vedelle tarkoitettuun ruiskuun 50 ml vettä, ks. lisätietoja alla.
 - Mittaa pulloon lisättävän veden määrä hyvin huolellisesti.
- Valmistamisen jälkeen suspensiota voidaan käyttää 14 päivän ajan, jos sitä säilytetään huoneenlämmössä.
Varmista, että suspension viimeinen käyttöpäivämäärä (valmistamispäivä + 14 päivää) merkitään pullon etikettiin näille tiedoille varattuun kohtaan.
- **Älä** säilytä suspensiota yli 30 °C:ssa. **Ei saa** jäätyä.
Jos suspensiota on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen tarvittavan annoksen ottamista.
Ravista suspensiota **vähintään 60 sekunnin ajan** ensimmäisen valmistamisen yhteydessä.
- Ravista suspensiota pullossa **vähintään 10 sekunnin ajan** ennen jokaista käyttökertaa.
- On hyvin tärkeää, että potilas saa lääkemääräyksen mukaisen määrän Xarelto-valmistetta.
 - Varmista, että tiedät, minkä annoksen lääkäri on määrännyt ja miten usein se pitää antaa. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta jos et tiedä lääkärin määräämää annosta ja miten usein se pitää antaa.
 - Säädä sininen ruisku huolellisesti lääkärin määräämän annoksen mukaan.
 - Anna lääkärin määräämä annos sinisellä ruiskulla. Noudata lääkärin ohjeita määrätyn annoksen antotiheydestä per päivä.
 - Tarkista ennen oraalisuspension antamista, näkyykö sinisessä ruiskussa ilmakuplia.
- Jos lapsesi toistuvasti kieltäytyy ottamasta koko annosta tai sylkee osan siitä pois, ota yhteyttä lapsen lääkäriin ja pyydä lisäohjeita.
- Pidä oraalisuspensio poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä antokertojen välillä.
- Säilytä käyttöohjeet, jotta voit katsoa niitä myöhemmin Xarelto-valmisteen käytön aikana.

Xarelto-valmisteen käyttäminen

- Xarelto-suspensio on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.
- Xarelto-annoksen määrä ja antotiheys riippuvat lapsen painosta, joten ne muuttuvat ajan myötä, jos lapsi saa Xarelto-hoitoa pidemmän ajan.
 - Lapsen lääkäri kertoo sinulle oikean annoksen.
 - **Älä itse muuta annosta.**

- Käytä **aina** lapsen lääkärin määräämää annosta ja varmista, että oikea annos on merkitty pakkaukseen näille tiedoille varattuun kohtaan.
Jos tietoja ei ole merkitty tähän kohtaan, pyydä tarvittavat tiedot lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Noudata seuraavissa kappaleissa annettuja yksityiskohtaisia käyttöohjeita.
Noudata valmisteen antamista koskevia ohjeita huolellisesti (ks. pakkausseloste).

1. Oraalisuspension valmistaminen

Vaihe 1.1: Valmistaminen – valmistelut

Suspension valmistaminen tehdään kerran jokaisen uuden pakkauksen kohdalla.
Ennen suspension valmistamista:



a. Pese kädet huolellisesti saippualla ja kuivaa kädet sen jälkeen.



b. Tarkista pakkauksen etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
Älä käytä vanhentunutta lääkettä.

- c. Ota esiin seuraavat lisätarvikkeet:
- Astia, jossa on vähintään 150 ml vettä:
 - Veden on oltava joko puhdasta hanavettä tai hiilihapotonta (kuplatonta) mineraalivettä.
 - Veden on oltava huoneenlämpöistä.
 - Liina ylimääräisen veden pyyhkimistä varten

Vaihe 1.2: Tarvittavan vesimäärän vetäminen ruiskuun

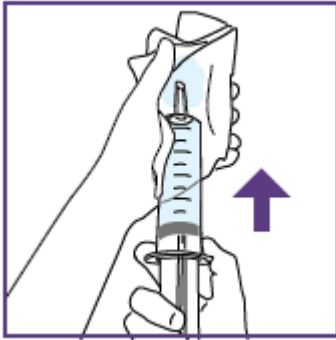
Käytä jokaisen uuden pakkauksen kohdalla vain pakkauksessa toimitettuja uusia tarvikkeita.

a. Ota vedelle tarkoitettu ruisku pois pakkauksesta.

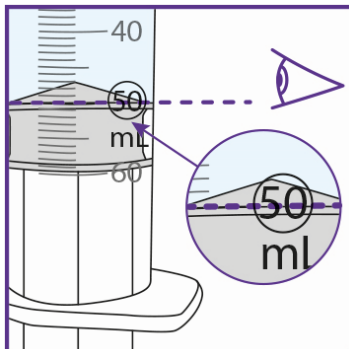


- b. Upota vedelle tarkoitettu ruiskun suuaukko vesiastiaan.
- c. Vedä ruiskuun yli 50 ml vettä.
Tee tämä vetämällä mäntää itseäsi kohti ja varmista, että vedelle tarkoitettun ruiskun suuaukko on koko ajan veden pinnan alla. Tällöin ilmakuplia ei muodostu ruiskuun.
- d. Ota ruisku pois vedestä.

- e. Käännä vedelle tarkoitettu ruisku pystyasentoon niin, että sen suuaukko osoittaa ylöspäin.
→ Mahdolliset ilmakuplat siirtyvät ruiskun kärkeen, kun ruiskua pidetään pystyasennossa.
Napauta ruiskua sormilla varmistaaksesi, että mahdolliset ilmakuplat siirtyvät ruiskun kärkeen.

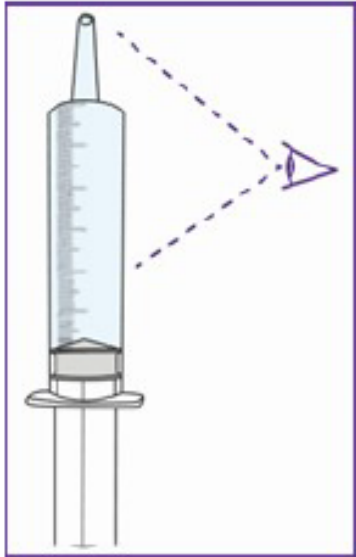


- f. Paina mäntää, kunnes sen ylempi rengas on 50 ml:n merkin tasolla.
→ Kun mäntää painetaan, ruiskun kärjestä saattaa valua vettä. Vesiroiskeet voi pyyhkiä liinalla.



Varoitukset:

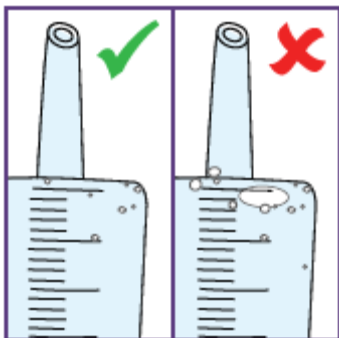
Mustan männän ylemmän renkaan **on oltava täsmälleen 50 ml:n merkin tasolla**, jotta valmistettavan suspension pitoisuus on oikea.



g. Pidä edelleen vedelle tarkoitettua ruiskua pystyasennossa, niin että sen suuaukko osoittaa ylöspäin ja tarkista ruiskussa oleva vesi huolellisesti:

- Varmista, että vesimäärä on oikea.
- Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.

Pienistä ilmakuplista ei ole haittaa mutta isoista ilmakuplista on haittaa. Katsoa alla lisäohjeita miten toimia.



h. Jos ruiskussa oleva vesimäärä ei ole oikea tai ruiskussa on liikaa ilmaa:

- Tyhjennä ruisku.
- Toista vaiheet b–h.

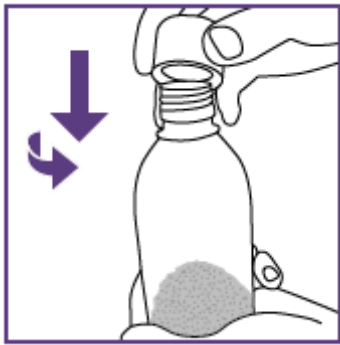
Vaihe 1.3: Veden lisääminen rakeisiin

a. Jos pullossa olevat rakeet näyttävät paakkuuntuneilta:

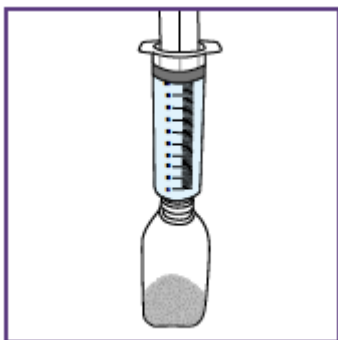
- Napauta pulloa varovasti kättäsi vasten.

- **Ole varovainen**, koska pullo on valmistettu lasista.

b. Avaa pullon lapsiturvallinen korkki (painamalla ja kiertämällä vastapäivään).



c. Aseta vedellä täytetty ruisku pullonsuun yläreunaa vasten.

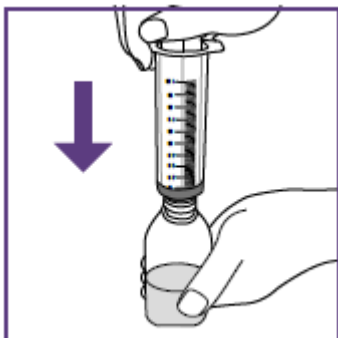


d. Pidä tiukasti kiinni pullost.

e. Paina mäntä hitaasti pohjaan.

Koko vesimäärä on siirrettävä pulloon.

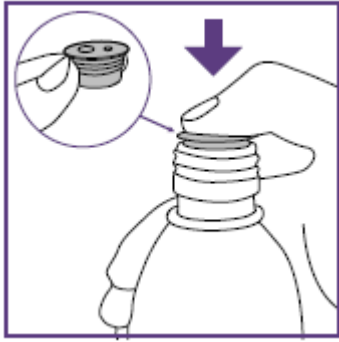
f. Hävitä vedelle tarkoitettu ruisku kotitalousjätteen mukana.



Vaihe 1.4: Adapterin kiinnittäminen ja oraalisuspension sekoittaminen

Adapterin avulla sininen ruisku täytetään suspensiolla.

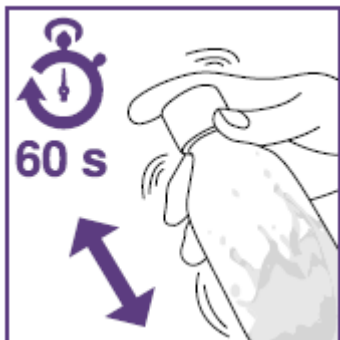
a. Ota pulloadapteri pois pakkauksesta.



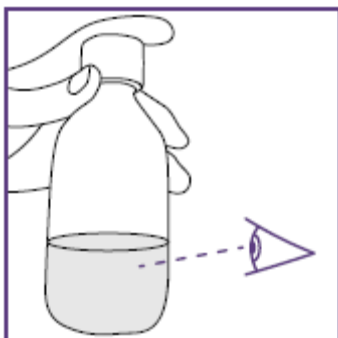
b. Paina adapteri kokonaan pullon kaulaan.



c. Sulje pullon kierrekorkki tiukasti.



d. Ravista pulloa **varovasti vähintään 60 sekunnin ajan**.
→ Näin varmistetaan, että suspensio sekoittuu kunnolla.



e. Tarkista, onko suspensio sekoittunut kunnolla:

- ei paakkuja
- ei sakkaa.



Varoitukset:

Jotta annos olisi varmasti oikea, suspensiossa **ei** saa olla **lainkaan** paakkuja tai sakkaa.

f. Jos havaitset **paakkuja tai sakkaa**, toista vaiheet d–f.

→ Kun paakkuja tai sakkaa ei enää ole suspensio on valmista käytettäväksi.

Älä lisää pulloon enempää vettä.

Suspension kesto aika on 14 päivää huoneenlämmössä.



g. Merkitse juuri valmistamasi suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin.

Valmistamispäivä + 14 päivää

Oheinen kuva on tarkoitettu vain esimerkiksi.

2. Lääkärin määräämän annoksen määrittäminen jokaiseen uuteen siniseen ruiskuun

Yli- tai aliannostuksen välttämiseksi suspension annos on määritettävä täsmälleen oikein.

Ennen kuin otat pullosta ensimmäisen annoksen, lapsen lääkärin määräämä annos on määritettävä lääkkeen mukana toimitettuun siniseen ruiskuun. Tarvittavat tiedot on merkitty pakkaukseen näille tiedoille varattuun kohtaan. Jos tietoja ei ole merkitty tähän kohtaan, tarkista ne lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Kun annos on määritetty, voit käyttää samaa sinistä ruiskua aina, kun vaiheessa 1 valmistellusta suspensiopullosta annetaan lääkettä.

Kun annos on lukittu siniseen ruiskuun, sitä ei voi muuttaa.

Sinisessä ruiskussa on mitta-asteikko (ml).

1 ml:n sinisen ruiskun mitta-asteikko alkaa 0,2 ml:sta.

Mitta-asteikko on porrastettu 0,1 ml:n välein.

Huomautus:

Älä poista irrotettavaa etikettiä ennen kuin käyttöohjeissa kehoitetaan tekemään niin.

Sinisessä ruiskussa on **punainen** painike annettavan lääkemäärän säätämistä varten. Tämä painike on irrotettavan etiketin alla.

Kun punaista painiketta painetaan ruiskun annos on lukittu. Tämä voidaan tehdä vain kertaalleen.

Älä paina **punaista** painiketta ennen kuin ohjeissa kehoitetaan tekemään niin.

Kun **punaista** painiketta on painettu, ei annosta voi enää muuttaa.

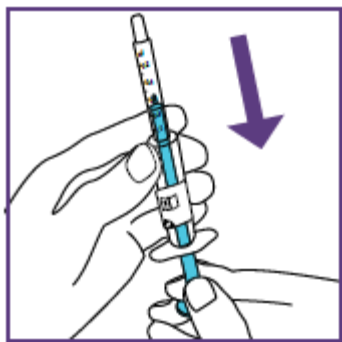


- a. Tarkista annos, joka on merkitty pakkauksessa näille tiedoille varattuun kohtaan.

- b. **Jos tietoja ei ole merkitty:**

Pyydä tiedot apteekkihenkilökunnalta tai lääkäriltä.

- c. Pitele sinistä ruiskua pystyasennossa suuaukko ylöspäin.

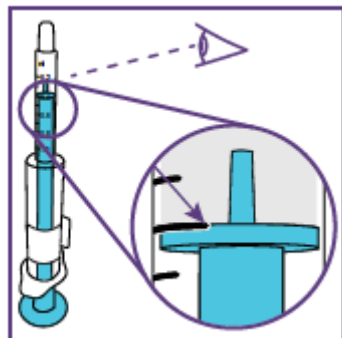


- d. Vedä mäntää **hitaasti**, kunnes sen yläreuna on annettavaa lääkemäärää osoittavan viivan tasolla.
 → Kun liikutat mäntää, kuulet naksahduksen jokaisen annoksen säätöportaan kohdalla.



Varoitukset:

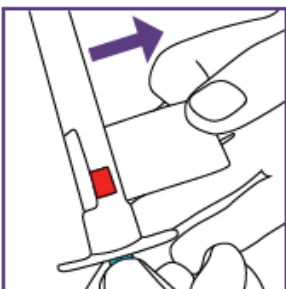
Männän yläreunan **on oltava täsmälleen** annettavaa oikeaa lääkemäärää osoittavan viivan **tasolla**.



Oheinen kuva on tarkoitettu vain esimerkiksi. Sinun annoksesi voi olla erilainen.

Ole tarkka, älä vedä mäntää annettavan lääkemäärän yli.

Ole tarkka, älä paina etikettiä, kun vedät mäntää.



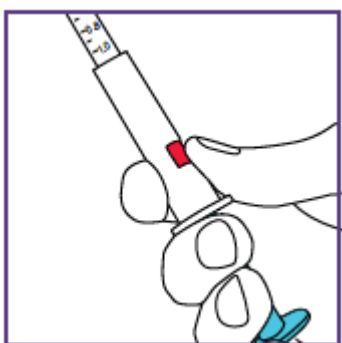
- e. Vedä sinisen ruiskun etiketti **kokonaan** pois.

→ Näkyviin tulee **punainen** painike, jolla annos lukitaan.

- f. Tarkista uudestaan männän asento. Varmista, että männän yläreuna on täsmälleen annettavaa oikeaa lääkemäärää osoittavan viivan tasolla.

- g. **Jos sinisen männän asento ei vastaa tarvittavaa lääkemäärää:**

Muuta sitä asianmukaisesti.



- h. Jos sinisen männän asento vastaa tarvittavaa annosta, vahvista annoksen lukitus painamalla **punaista** painiketta.

→ Tarvittava annos on nyt määritetty.

→ Kun painat punaista painiketta, kuulet toisen naksahduksen.

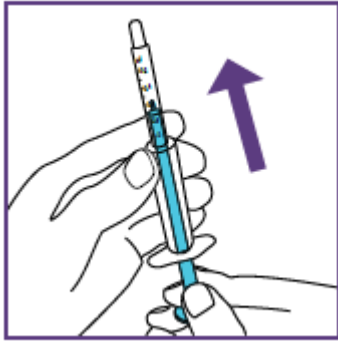
Tämän jälkeen naksahdusta ei enää kuulu.



Varoitus:

Jos huomaat valinneesi väärän annoksen (punaista painiketta on painettu kun mäntä oli väärässä asennossa), käytä asianmukaista sinistä vararuiskua.

Toista vaiheet a–h uudella sinisellä ruiskulla.



- i. Paina sinisen ruiskun mäntää ylöspäin niin pitkälle kuin se menee.
→ Sininen ruisku on nyt käyttövalmis.

3. Oraalisuspension antaminen

Noudata seuraavassa kuvattuja vaiheita jokaisen antokerran yhteydessä.

Vaihe 3.1: Oraalisuspension sekoittaminen

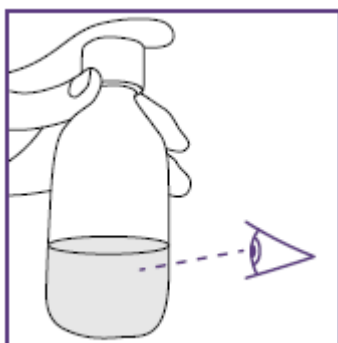


Varoitukset:

Jos suspensiota on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi.



- a. Ravista pulloa **varovasti vähintään 10 sekunnin ajan** ennen jokaista annosta.
→ Näin varmistetaan, että suspensio sekoittuu kunnolla.



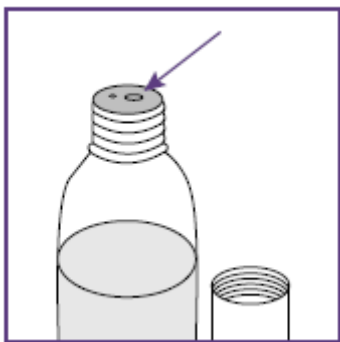
- b. Tarkista, onko suspensio sekoittunut kunnolla, eli:

- ei paakkuja
- ei sakkaa.

- c. **Jos havaitset paakkuja tai sakkaa:**

Toista vaiheet a ja b.

- d. Ravistaminen voi aiheuttaa vaahtoamista.
Jätä pullo odottamaan kunnes vaahto häviää.



e. Avaa pullon korkki mutta pidä adapteri pullon yläosassa.

Huomautus:

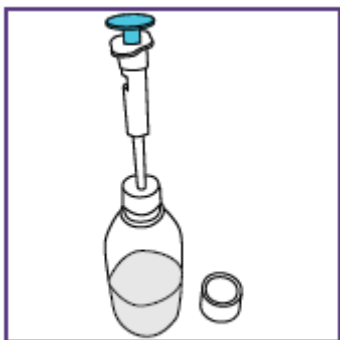
Sininen ruisku liitetään adapterissa näkyvään suurempaan reikään.

Pulloadapterin pinnalla ei saa olla nestettä.

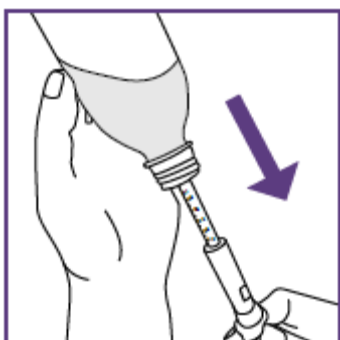
f. **Jos adapterin pinnalla on nestettä:**

Pyyhi neste pois puhtaalla liinalla.

Vaihe 3.2: Tarvittavan annoksen vetäminen ruiskuun

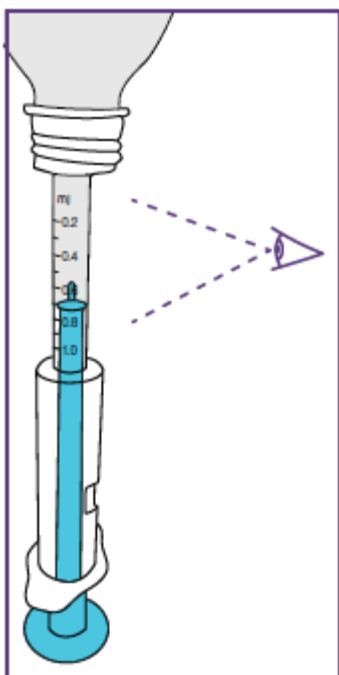


a. Pidä pullo pystyasennossa. Liitä sinisen ruiskun kärki **tiukasti** adapterin suureen reikään.

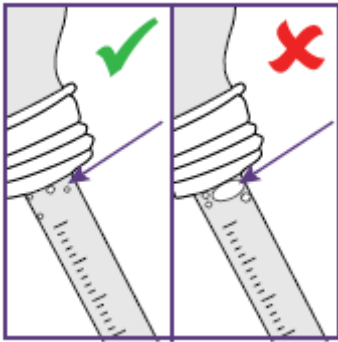


b. Käännä pullo ylösalaisin.

c. Vedä sinistä mäntää **hitaasti**, kunnes se ei enää mene pidemmälle (eli kunnes määritetty annos on vedetty ruiskuun).



d. Tarkista huolellisesti, onko sinisessä ruiskussa ilmaa. Pienistä ilmakuplista ei ole haittaa.

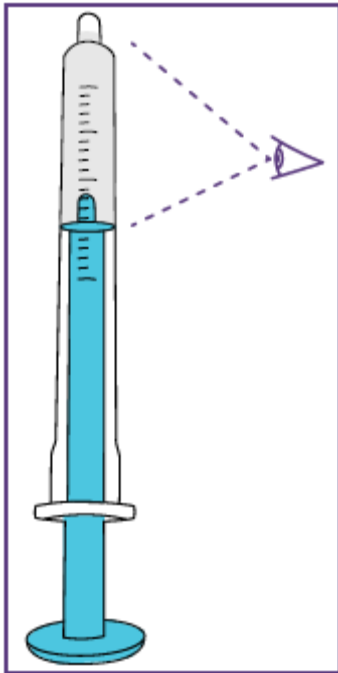


e. Jos havaitset suurempia ilmakuplia:

- Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä niin pohjaan kuin se menee.
- Toista vaiheet b–e.

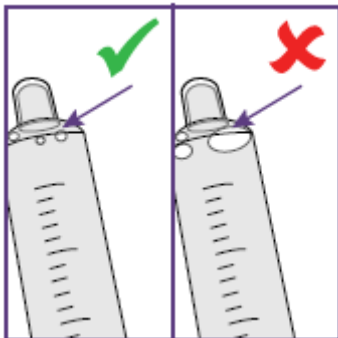
f. Käännä pullo takaisin pystyasentoon.

g. Irrota sininen ruisku **varovasti** adapterista.



h. Pitele sinistä ruiskua pystyasennossa ja tarkista:

- että sinisen ruiskun kärki on täynnä
- että siniseen ruiskuun on määritetty oikea annos
- että ruiskussa ei ole haitallisia isoja ilmakuplia.



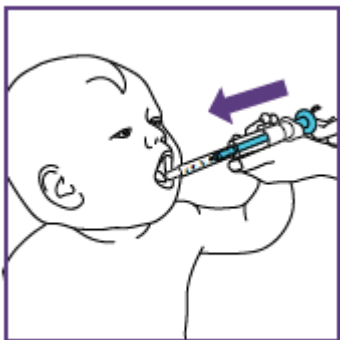
i. Jos kärjessä on isompia ilmakuplia tai ilmaa:

- Liitä sinisen ruiskun kärki uudestaan tiukasti adapterin suureen reikään.
- Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä niin pohjaan kuin se menee.
- Toista vaiheet b–h kunnes isoja ilmakuplia ei enää näy.

j. Sulje pullon kierrekorkki.

Anna suspensio välittömästi sinisen ruiskun täyttämisen jälkeen (vaihe 3.3).

Vaihe 3.3: Lääkärin määräämän annoksen antaminen



- a. Vie sininen ruisku potilaan suuhun.
- b. Suuntaa ruiskun kärki kohti poskea, jotta nieleminen onnistuu helposti.
- c. Paina mäntää **hitaasti**, kunnes se ei enää mene pidemmälle (sininen ruisku on täysin tyhjä).
- d. Varmista, että potilas nielee koko annoksen.



Varoitukset:

Potilaan on nieltävä koko lääkeannos.

Jos potilas toistamiseen ei niele koko annosta tai oksentaa, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.



- e. Potilaan tulisi juoda tyypillinen annos nestettä.
 - Esimerkiksi 6 kuukauden ikäiselle vauvalle tämä annos voi olla 20 ml.
 - Tämä annos voi myös olla rintaruokintaa.

4. Puhdistus ja säilytys

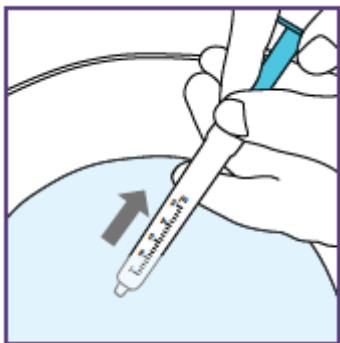
Sininen ruisku on puhdistettava jokaisen käyttökerran jälkeen.

Puhdista ruisku noudattamalla seuraavassa kuvattuja vaiheita. Perusteellinen puhdistus vaatii yhteensä **kolme** puhdistuskierrosta.

Ennen kuin aloitat, tarvitset seuraavat tarvikkeet vaihetta 4.1 varten:

- Kaksi astiaa (esimerkiksi kuppia tai kulhoa)
 - yksi astia, jossa on juomavettä
 - toinen astia, joka on tyhjä.

Vaihe 4.1: Puhdistus



- a. Upota sinisen ruiskun kärki vesiastiaan.
- b. Vedä ruiskuun vettä, kunnes mäntä ei enää mene pidemmälle.



- c. Tyhjennä sininen ruisku varaamaasi tyhjään astiaan.

- d. Toista vaiheet a–c **vielä kaksi kertaa**.
- e. Puhdistuksen jälkeen paina mäntä pohjaan.
- f. Kuivaa ruiskun ulkopuoli puhtaalla liinalla.

	Varoitukset:
▪ Älä pese sinistä ruiskua tiskikoneessa. ▪ Älä koskaan keitä sinistä ruiskua.	

Vaihe 4.2: Säilytys

Säilytä sinistä ruiskua puhtaassa ja kuivassa paikassa seuraavaan käyttökertaan asti, esim. laatikossa, jossa Xarelto annettiin sinulle.
Suojattava auringonvalolta.

	Varoitukset:
--	---------------------

Sinistä ruiskua **voi käyttää enintään 14 päivän ajan**.

Säilytä suspensiota alle 30 °C:ssa.

	Varoitukset:
--	---------------------

Suspensio **ei saa** jäätyä.

Valmisteltu suspensio säilyy huoneenlämmössä enintään 14 päivän ajan (valmistamispäivä + 14 päivää).

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytettävä pystyasennossa.

5. Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, ruiskut ja adapteri on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Vaurio/Toimintahäiriö

Kaikki vakavat tapahtumat tuotteen käytön yhteydessä tulee raportoida valmistajalle ja maasi asiaankuuluvalla viranomaisella.

Käyttöohjeet

Käyttöohjeet

Xarelto 1 mg/ml

Pullo, joka sisältää 5,25 g rakeita oraalisuspension valmistamista varten

Vaikuttava lääkeaine: rivaroksabaani

Oraalisuspension (rakeiden ja veden seoksen) valmistaminen ja antaminen

Sanasto ja symbolit

- Rakeet: jauhe (toimitetaan pullossa), joka sisältää vaikuttavaa lääkeainetta
- Vedelle tarkoitettu 100 ml:n ruisku, jolla mitataan 100 ml vettä ja lisätään vesi Xarelto-rakeita sisältävään pulloon.
- Suspensio: rakeiden ja veden seos (suun kautta annettavaksi).
- Sininen ruisku: ruisku, jossa on sininen mäntä jonka avulla Xarelto vedetään ulos ja annostellaan.



Huomio: Katso varoituksiin ja varotoimiin liittyvät asianmukaiset tiedot käyttöohjeista.



Katso käyttöohjeita.



Suojattava auringonvalolta



Suojattava kosteudelta



Valmistaja



Valmistuspäivämäärä



Viimeinen käyttöpäivämäärä



Viitenumero



Eränumero



Vain suun kautta



Sininen ruisku – Yksi potilas, useampi käyttökerta



Vedelle tarkoitettu ruisku – vain kertakäyttöön, älä käytä uudelleen



Älä käytä jos pakkaus on vaurioitunut



Lääkinnällinen laite



CE-merkintä [vaatimustenmukaisuudesta](#)

Ennen kuin aloitat

- Lue käyttöohjeet kokonaan läpi ennen kuin käytät Xarelto-valmistetta ensimmäistä kertaa ja ennen jokaisen annoksen antamista.
- Katso koulutusvideo, johon pääset tämän lääkkeen mukana toimitettavassa potilaskortissa olevan QR-koodin kautta.
- Varmista, että olet ymmärtänyt ohjeet, ennen kuin aloitat. Jos näin ei ole, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pakkausselosteessa on lisätietoja Xarelto-valmisteesta.

Pakkauksen sisältö

Kukin Xarelto-pakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet:



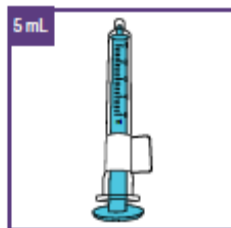
Yksi lapsiturvallisella kierrekorkilla suljettu pullo, joka sisältää Xarelto-rakeita.



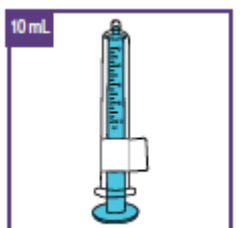
Yksi yksittäispakattu vedelle tarkoitettu ruisku (vain kertakäyttöön).



Yksi pakkauksessa oleva pulloadapteri



Kaksi yksittäispakattua 5 ml:n sinistä ruiskua



Kaksi yksittäispakattua 10 ml:n sinistä ruiskua



Yhdet käyttöohjeet (tämä asiakirja)



Yksi pakkausseloste

Sisältää tärkeää tietoa Xarelto-valmisteesta.



Yksi potilaskortti

Tärkeää tietoa hätätilanteiden varalta.

Potilaskortti on pidettävä aina potilaan mukana, ja sitä on näytettävä kaikille lääkäreille ja hammaslääkäreille ennen hoitoa.



Varoitukset:

Älä ota yksittäisiä tarvikkeita pois pakkauksistaan ennen kuin ohjeissa kehoitetaan tekemään niin.
Älä käytä Xarelto-valmistetta, jos jokin pakkauksista on avattu tai jokin tarvikkeista on vaurioitunut.
Älä käytä Xarelto-valmistetta kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

- Käytä suspension valmistamiseen **vain** hiilihapotonta juomavettä kuplien välttämiseksi. Voi siis käyttää joko:
 - puhdasta hanavettä tai
 - hiilihapotonta (kuplatonta) mineraalivettä.
- On hyvin tärkeää, että rakeita sisältävään pulloon lisätään täsmälleen oikea määrä vettä. Näin varmistetaan, että Xarelto-valmisteen pitoisuus on oikea.
 - Mittaa vedelle tarkoitettuun ruiskuun 100 ml vettä, ks. lisätietoja alla.
 - Mittaa pulloon lisättävän veden määrä hyvin huolellisesti.
- Valmistamisen jälkeen suspensiota voidaan käyttää 14 päivän ajan jos se säilytetään huoneenlämmössä.
Varmista, että suspension viimeinen käyttöpäivämäärä (valmistamispäivä + 14 päivää) merkitään pullon etikettiin näille tiedoille varattuun paikkaan.
- **Älä** säilytä suspensiota yli 30 °C:ssa. **Ei saa** jäätyä.
Jos suspensiota on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen tarvittavan annoksen ottamista.
Ravista suspensiota **vähintään 60 sekunnin ajan ensimmäisen** valmistamisen yhteydessä
- Ravista suspensiota pullossa **vähintään 10 sekunnin ajan** ennen jokaista käyttökertaa.
- On hyvin tärkeää, että potilas saa lääkemääräyksen mukaisen määrän Xarelto-valmistetta.
 - Varmista, että tiedät, minkä annoksen lääkäri on määrännyt ja miten usein se pitää antaa. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta jos et tiedä minkä annoksen lääkäri on määrännyt ja miten usein se pitää antaa.
 - Säädä sininen ruisku huolellisesti lääkärin määräämän annoksen mukaan.
 - Anna lääkärin määräämä annos sinisellä ruiskulla. Noudata lääkärin ohjeita määrätyn annoksen antotiheydestä per päivä.
 - Tarkista ennen oraalisuspension antamista, näkyykö sinisessä ruiskussa ilmakuplia.
- Jos lapsesi toistuvasti kieltäytyy ottamasta koko annosta tai sylkee osan siitä pois, ota yhteyttä lapsen lääkäriin ja pyydä lisäohjeita.
- Pidä oraalisuspensio poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä antokertojen välillä.
- Säilytä käyttöohjeet, jotta voit katsoa niitä myöhemmin Xarelto-valmisteen käytön aikana.

Xarelto-valmisteen käyttäminen

- Xarelto-suspensio on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.
- Xarelto-annoksen määrä ja antotiheys riippuvat lapsen painosta, joten ne muuttuvat ajan myötä, jos lapsi saa Xarelto-hoitoa pidemmän ajan.
 - Lapsen lääkäri kertoo sinulle oikean annoksen ja antotiheyden.
 - **Älä itse muuta annosta.**
 - Käytä **aina** lapsen lääkärin määräämää annosta ja varmista, että oikea annos ja antotiheys on merkitty pakkaukseen näille tiedoille varattuun paikkaan.
Jos tietoja ei ole merkitty tähän paikkaan, pyydä tarvittavat tiedot lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Noudata seuraavissa kappaleissa annettuja yksityiskohtaisia käyttöohjeita.
Noudata valmisteen antamista koskevia ohjeita huolellisesti (ks. pakkausseloste).

1. Oraalisuspension valmistaminen

Vaihe 1.1: Valmistaminen – valmistelut

Suspension valmistaminen tehdään kerran jokaisen uuden pakkauksen kohdalla.
Ennen suspension valmistamista:



a. Pese kädet huolellisesti saippualla ja kuivaa kädet sen jälkeen.



b. Tarkista pakkauksen etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.

Älä käytä vanhentunutta lääkettä.

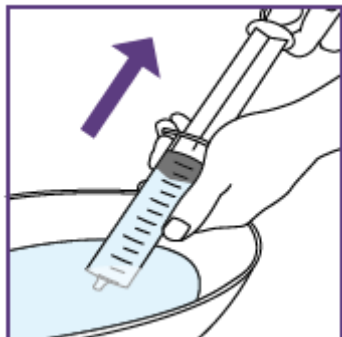
c. Ota esiin seuraavat lisätarvikkeet:

- Astia, jossa on vähintään 150 ml vettä:
 - Veden on oltava joko puhdasta hanavettä tai hiilihapotonta (kuplatonta) mineraalivettä.
 - Veden on oltava huoneenlämpöistä.
- Liina ylimääräisen veden pyyhkimistä varten

Vaihe 1.2: Tarvittavan vesimäärän vetäminen ruiskuun

Käytä jokaisen uuden pakkauksen kohdalla vain pakkauksessa toimitettuja uusia tarvikkeita.

a. Ota vedelle tarkoitettu ruisku pois pakkauksesta.



b. Upota vedelle tarkoitettun ruiskun suuaukko vesiastiaan.

c. Vedä ruiskuun yli 100 ml vettä.

Tee tämä vetämällä mäntää itseäsi kohti ja varmista että vedelle tarkoitettun ruiskun suuaukko pysyy koko ajan vedenpinnan alapuolella. Tällä estetään ilmakuplat ruiskussa.

d. Ota ruisku pois vedestä.

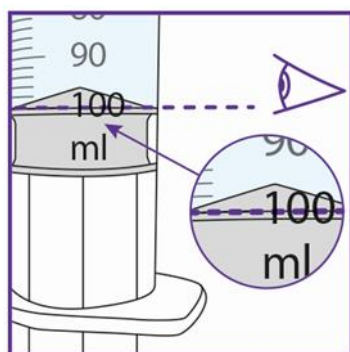
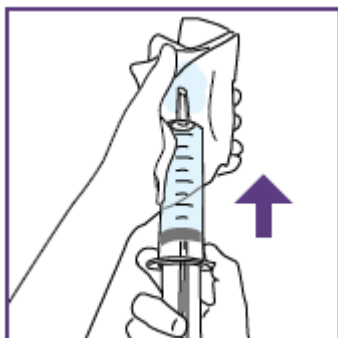
e. Käännä vedelle tarkoitettu ruisku pystyasentoon niin, että sen suuaukko osoittaa ylöspäin.

→ Mahdolliset ilmakuplat siirtyvät ruiskun kärkeen, kun ruiskua pidetään pystyasennossa.

Naputa ruiskua sormilla varmistaaksesi, että mahdolliset ilmakuplat siirtyvät ruiskun kärkeen.

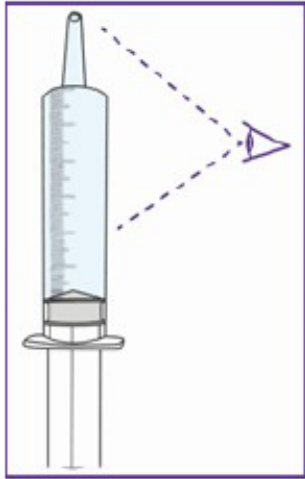
f. Paina mäntää, kunnes sen ylempi rengas on 100 ml:n merkin tasolla.

→ Kun mäntää painetaan, ruiskun kärjestä saattaa valuvettä. Vesiroiskeet voi pyyhkiä liinalla.

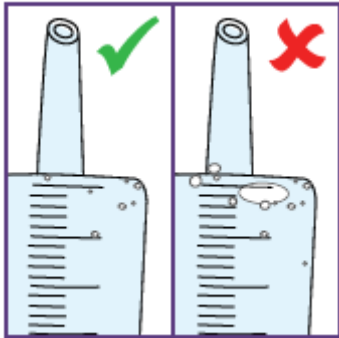


Varoitukset:

Mustan männän ylemmän renkaan **on oltava täsmälleen 100 ml:n merkin tasolla**, jotta valmistettavan suspension pitoisuus on oikea.



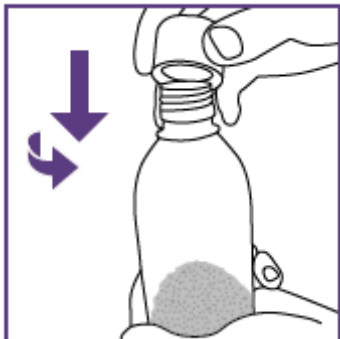
- g. Pidä edelleen vedelle tarkoitettua ruiskua suuaukko ylöspäin ja tarkista ruiskussa oleva vesi huolellisesti:
- Varmista, että vesimäärä on oikea.
 - Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.
- Pienistä ilmakuplista ei ole haittaa mutta isoista ilmakuplista on haittaa. Ks. alla lisäohjeita miten toimia.



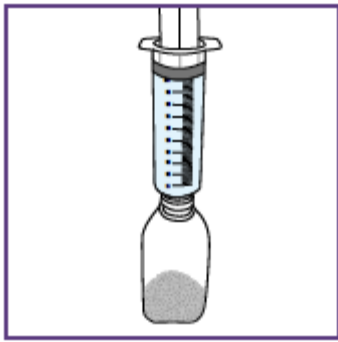
- i. Jos ruiskussa oleva vesimäärä ei ole oikea tai ruiskussa on liikaa ilmaa:
- Tyhjennä ruisku.
 - Toista vaiheet b–h.

Vaihe 1.3: Veden lisääminen rakeisiin

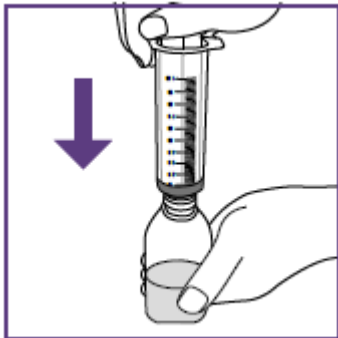
- a. Jos pullossa olevat rakeet näyttävät paakkuuntuneilta:
- Napauta pulloa varovasti kättäsi vasten.
 - **Ole varovainen**, koska pullo on valmistettu lasista.



- b. Avaa pullon lapsiturvallinen korkki (painamalla ja kiertämällä vastapäivään).



c. Aseta vedellä täytetty ruisku pullonsuun yläreunaa vasten.



d. Pidä tiukasti kiinni pullosta.

e. Paina mäntä hitaasti pohjaan.

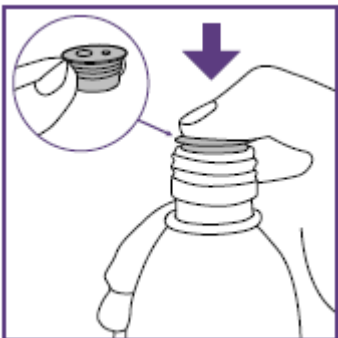
Koko vesimäärä on siirrettävä pulloon.

f. Hävitä vedelle tarkoitettu ruisku kotitalousjätteen mukana.

Vaihe 1.4: Adapterin kiinnittäminen ja oraalisuspension sekoittaminen

Adapterin avulla sininen ruisku täytetään suspensiolla.

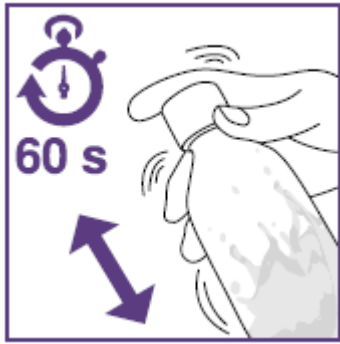
a. Ota pulloadapteri pois pakkauksesta.



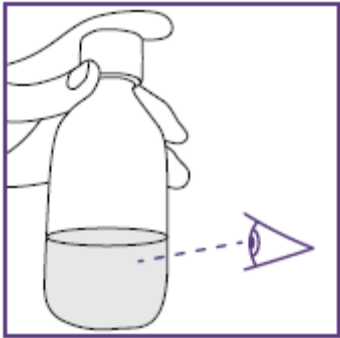
b. Paina adapteri kokonaan pullon kaulaan.



c. Sulje pullon kierrekorkki tiukasti.



- d. Ravista pulloa **varovasti vähintään 60 sekunnin ajan**.
→ Näin varmistetaan, että suspensio sekoittuu kunnolla.



- e. Tarkista, onko suspensio sekoittunut kunnolla:

- ei paakkuja
- ei sakkaa.



Varoitukset:

Jotta annos olisi varmasti oikea, suspensiossa **ei** saa olla **lainkaan** paakkuja tai sakkaa.

- f. **Jos havaitset paakkuja tai sakkaa**, toista vaiheet d–f.

→ Kun paakkuja tai sakkaa ei enää ole suspensio on valmista käytettäväksi.

Älä lisää pulloon enempää vettä.

Suspension kesto aika on 14 päivää huoneenlämmössä.



- g. Merkitse juuri valmistamasi suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin.

Valmistamispäivä + 14 päivää

Oheinen kuva on tarkoitettu vain esimerkiksi.

2. Lääkärin määräämän annoksen määrittäminen jokaiseen uuteen siniseen ruiskuun

Yli- tai aliannostuksen välttämiseksi suspension annos on määritettävä täsmälleen oikein.

Ennen kuin otat pullosta ensimmäisen annoksen, lapsen lääkärin määräämä annos on määritettävä lääkkeen mukana toimitettuun siniseen ruiskuun. Tarvittavat tiedot on merkitty pakkaukseen näille tiedoille varattuun paikkaan. Jos tietoja ei ole merkitty tähän paikkaan, tarkista ne lapsen lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Kun annos on määritetty, voit käyttää samaa sinistä ruiskua joka kerta kun vaiheessa 1 valmistellusta suspensiopullosta annetaan lääkettä.

Kun annos on lukittu siniseen ruiskuun, sitä ei voi muuttaa.

Vaihe 2.1: Sopivan sinisen ruiskun valitseminen

Tässä pakkauksessa on eri suuruisia antolaitteita:

5 ml:n siniset ruiskut, joilla voidaan antaa **1–5 ml**.

10 ml:n siniset ruiskut, joilla voidaan antaa **5–10 ml** suspensiota.

a. Valitse sopiva sininen ruisku lapsen lääkärin määräämän annoksen perusteella.

Muita sinisiä ruiskuja ei tarvita.

b. Ota sininen ruisku pois pakkauksesta.

Huomautus:

Älä poista irrotettavaa etikettiä ennen kuin käyttöohjeissa kehoitetaan tekemään niin.

Sinisessä ruiskussa on **punainen** painike annettavan lääkemäärän säätämistä varten. Tämä painike on irrotettavan etiketin alla.

Kun punaista painiketta painetaan ruiskun annos lukkiutuu. Tämä voidaan tehdä vain kertaalleen.

Älä paina **punaista** painiketta ennen kuin käyttöohjeissa kehoitetaan tekemään niin.

Kun **punaista** painiketta on painettu, ei annosta voi enää muuttaa.

Vaihe 2.2: Tarvittavan annoksen määrittäminen uuteen siniseen ruiskuun

Sinisessä ruiskussa on mitta-asteikko (ml).

5 ml:n ruiskun mitta-asteikko alkaa 1 ml:sta. Mitta-asteikko on porrastettu 0,2 ml:n välein.

10 ml:n ruiskun mitta-asteikko alkaa 2 ml:sta. Mitta-asteikko on porrastettu 0,5 ml:n välein



a. Tarkista annos, joka on merkitty pakkauksessa näille tiedoille varattuun kohtaan.

Huomautus:

Jos lääkärin määräämä annos on yli 10 ml, käytä 10 ml:n sinistä ruiskua seuraavasti:

15 ml:n annos: 2 x 7,5 ml sinisestä ruiskusta

20 ml:n annos: 2 x 10 ml sinisestä ruiskusta

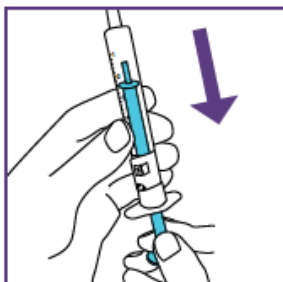
b. **Jos tietoja ei ole merkitty:**

Pyydä tiedot apteekkihenkilökunnalta tai lääkäriltä.

c. Pitele sinistä ruiskua pystyasennossa suuaukko ylöspäin.

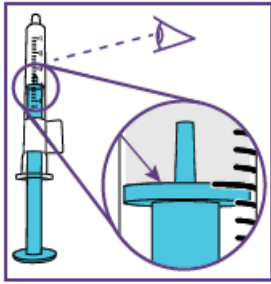
d. Vedä mäntää **hitaasti**, kunnes sen yläreuna on annettavaa lääkemäärää osoittavan viivan tasolla.

→ Kun liikutat mäntää, kuulet naksahduksen jokaisen annoksen säätöportaan kohdalla.



Varoitukset:

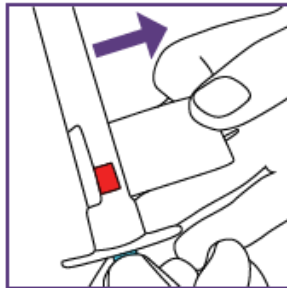
Männän yläreunan **on oltava täsmälleen** annettavaa oikeaa lääkemäärää osoittavan viivan **tasolla**.



Oheinen kuva on tarkoitettu vain esimerkiksi. Sinun annoksesi voi olla erilainen.

Ole tarkka, älä vedä mäntää annettavan lääkemäärän yli.

Ole tarkka, älä paina etikettiä, kun vedät mäntää.



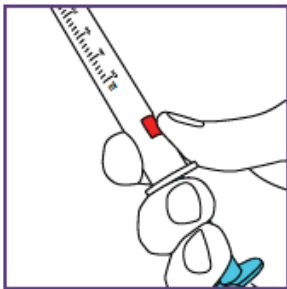
e. Vedä sinisen ruiskun etiketti **kokonaan** pois.

→ Näkyviin tulee **punainen** painike, jolla annos lukitaan.

f. Tarkista männän asento uudestaan. Varmista, että männän yläreuna on täsmälleen annettavaa oikeaa lääkemäärää osoittavan viivan tasolla.

g. **Jos sinisen männän asento ei vastaa tarvittavaa lääkemäärää:**

Muuta sitä asianmukaisesti.



h. Jos sinisen männän asento vastaa tarvittavaa annosta vahvista annoksen lukitus painamalla **punaista** painiketta.

→ Tarvittava annos on nyt määritetty.

→ Kun painat punaista painiketta, kuulet toisen naksahduksen.

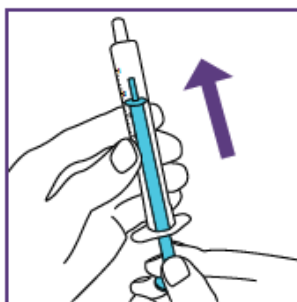
Tämän jälkeen naksahdusta ei enää kuulu.



Varoitus:

Jos huomaat valinneesi väärän annoksen (punaista painiketta on painettu kun mäntä on ollut väärässä asennossa), käytä asianmukaista sinistä vararuiskua.

Toista vaiheet a–h uudella sinisellä ruiskulla.



i. Paina sinisen ruiskun mäntää ylöspäin niin pitkälle kuin se menee.

→ Sininen ruisku on nyt käyttövalmis.

3. Oraalisuspension antaminen

Noudata seuraavassa kuvattuja vaiheita jokaisen antokerran yhteydessä.

Vaihe 3.1: Oraalisuspension sekoittaminen

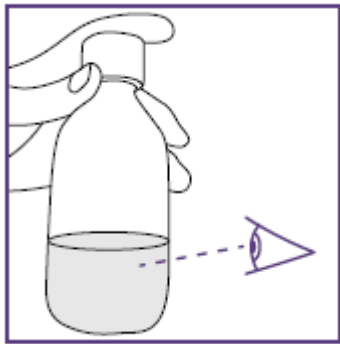


Varoitukset:

Jos suspensiota on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi.

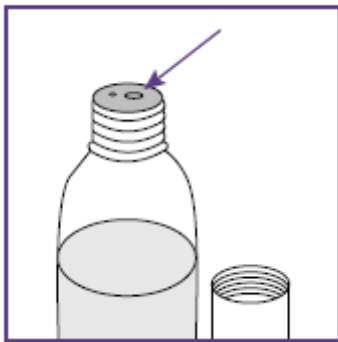


- a. Ravista pulloa **varovasti vähintään 10 sekunnin ajan** ennen jokaista annosta.
→ Näin varmistetaan, että suspensio sekoittuu kunnolla.



- b. Tarkista, onko suspensio sekoittunut kunnolla, eli:
- ei paakkuja
 - ei sakkaa.
- c. **Jos havaitset paakkuja tai sakkaa:**
Toista vaiheet a ja b.

- d. Ravistaminen voi aiheuttaa vaahtoamista.
Jätä pullo odottamaan kunnes vaahto häviää.



- e. Avaa pullon korkki mutta pidä adapteri pullon yläosassa.

Huomautus:

Sininen ruisku liitetään adapterissa näkyvään suurempaan reikään.

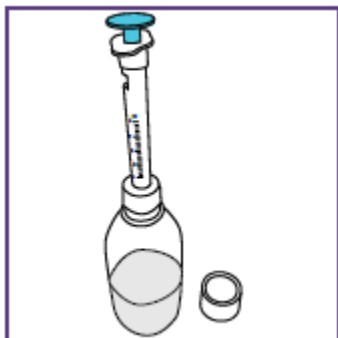
Pulloadapterin pinnalla ei saa olla nestettä.

- f. **Jos adapterin pinnalla on nestettä:**

Pyyhi neste pois puhtaalla liinalla.

Vaihe 3.2: Tarvittavan annoksen vetäminen ruiskuun

- a. Pidä pullo pystysuorassa. Liitä sinisen ruiskun kärki **tiukasti** adapterin suureen reikään.

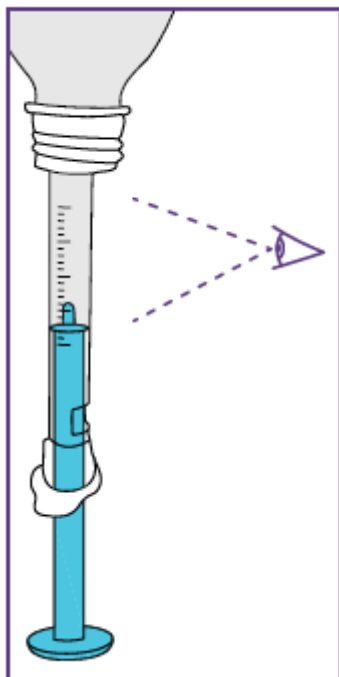


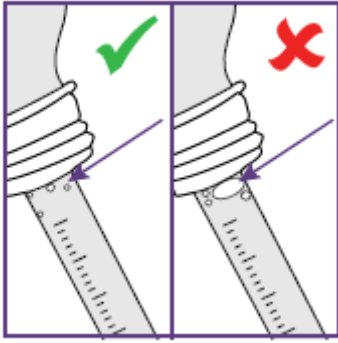
- b. Käännä pullo ylösalaisin.

- c. Vedä sinistä mäntää **hitaasti**, kunnes se ei enää mene pidemmälle (eli kunnes määritetty annos on vedetty ruiskuun).



- d. Tarkista huolellisesti, onko sinisessä ruiskussa ilmaa. Pienistä ilmakuplista ei ole haittaa.



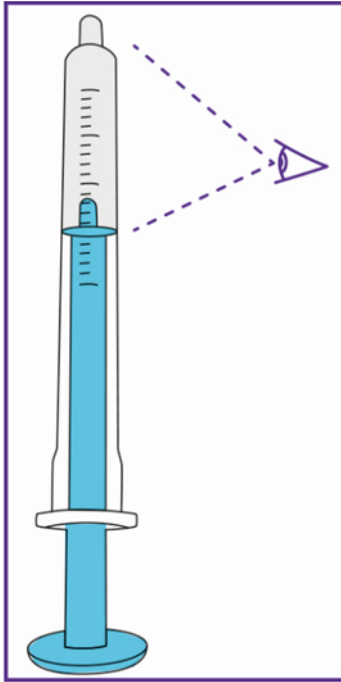


e. Jos havaitset suurempia ilmakuplia:

- Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä niin pohjaan kuin se menee.
- Toista vaiheet b–e.

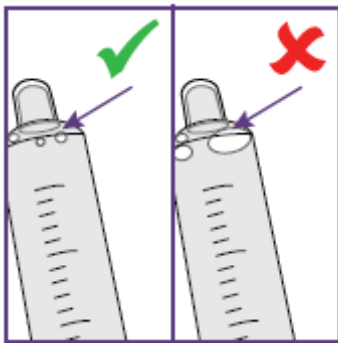
f. Käännä pullo takaisin pystyasentoon.

g. Irrota sininen ruisku **varovasti** adapterista.



h. Pitele sinistä ruiskua pystyasennossa ja tarkista:

- että sinisen ruiskun kärki on täynnä
- että siniseen ruiskuun on määrätetty oikea annos
- että ruiskussa ei ole isoja ilmakuplia.



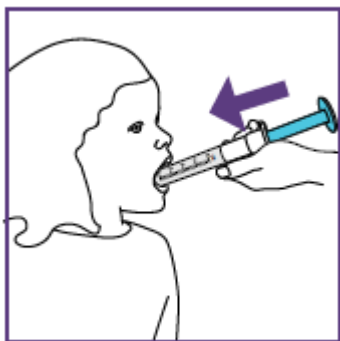
i. Jos kärjessä on isompia ilmakuplia tai ilmaa:

- Liitä sinisen ruiskun kärki uudestaan tiukasti adapterin suureen reikään.
- Palauta suspensio pulloon painamalla sinisen ruiskun mäntä niin pohjaan kuin se menee.
- Toista vaiheet b–h kunnes isoja ilmakuplia ei enää näy.

j. Sulje pullon kierrekorkki.

Anna suspensio välittömästi sinisen ruiskun täyttämisen jälkeen (vaihe 3.3).

Vaihe 3.3: Lääkärin määräämän annoksen antaminen



- Vie sininen ruisku potilaan suuhun.
- Suuntaa ruiskun kärki kohti poskea, jotta nieleminen onnistuu helposti.
- Paina mäntää **hitaasti**, kunnes se ei enää mene pidemmälle (sininen ruisku on täysin tyhjä).
- Varmista, että potilas nielee koko annoksen.



Varoitukset:

Potilaan on nieltävä koko lääkeannos.

Jos potilas toistuvasti ei niele koko annosta tai oksentaa, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.



- Potilaan tulisi juoda tyypillinen annos nestettä.
 - Esimerkiksi 6 kuukauden ikäiselle vauvalle tämä annos voi olla 20 ml.
 - Tämä annos voi myös olla rintaruokintaa.
 - Nuorelle tämä annos voi olla enintään 240 ml.

4. Puhdistus ja säilytys

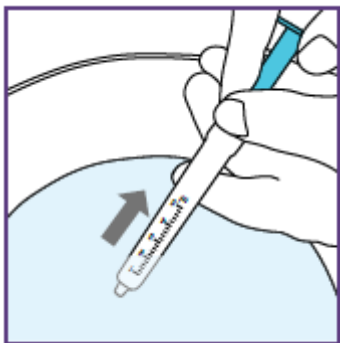
Sininen ruisku on puhdistettava jokaisen käyttökerran jälkeen.

Puhdista ruisku noudattamalla seuraavassa kuvattuja vaiheita. Perusteellinen puhdistus vaatii yhteensä **kolme** puhdistuskierrosta.

Ennen kuin aloitat, tarvitset seuraavat tarvikkeet vaihetta 4.1 varten:

- Kaksi astiaa (esimerkiksi kuppia tai kulhoa)
 - yksi astia, jossa on juomavettä
 - toinen astia, joka on tyhjä.

Vaihe 4.1: Puhdistus



- a. Upota sinisen ruiskun kärki vesiastiaan.
- b. Vedä ruiskuun vettä, kunnes mäntä ei enää mene pidemmälle.



- c. Tyhjennä sininen ruisku varaamaasi tyhjään astiaan.

- d. Toista vaiheet a–c **vielä kaksi kertaa**.
- e. Puhdistuksen jälkeen paina mäntä pohjaan.
- f. Kuivaa ruiskun ulkopuoli puhtaalla liinalla.

	Varoitukset:
▪ Älä pese sinistä ruiskua tiskikoneessa. ▪ Älä koskaan keitä sinistä ruiskua.	

Vaihe 4.2: Säilytys

Säilytä sinistä ruiskua puhtaassa ja kuivassa paikassa seuraavaan käyttökertaan asti, esimerkiksi laatikossa jossa Xarelto sinulle annettiin.

Suojattava auringonvalolta.

	Varoitukset:
--	---------------------

Sinistä ruiskua **voi käyttää enintään 14 päivän ajan**.

Säilytä suspensiota alle 30 °C:ssa.

	Varoitukset:
--	---------------------

Suspensio **ei saa** jäätyä.

Valmisteltu suspensio säilyy huoneenlämmössä enintään 14 päivän ajan (valmistamispäivä + 14 päivää).

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytettävä pystyasennossa.

5. Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte, ruiskut ja adapteri on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Vaurio/Toimintahäiriö

Kaikki vakavat tapahtumat tuotteen käytön yhteydessä tulee raportoida valmistajalle ja maasi asiaankuuluvalla viranomaisella.