

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Svariya 10 mg munndreififlögur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver munndreififlaga inniheldur 10 mg af rivaroxabani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreififlaga inniheldur 0,125 mg af makrógólglyserólhýdroxýsterati, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munndreififlaga

Ljósrauð, rétthyrnd, þunn flaga sem leysist upp í munni. Hver flaga er um það bil 20 x 28 mm og **0,080 mm þykk.**

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum hjá fullorðnum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás.)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

Ráðlagður skammtur er 10 mg rivaroxaban til inntöku einu sinni á sólarhring. Fyrsta skammtinn á að taka 6 til 10 klst. eftir skurðaðgerð, svo framarlega sem blæðingar eftir aðgerð hafa stöðvast.

Lengd meðferðar fer eftir hættunni á bláæðasegareki hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, en hún ræðst af því hvaða bæklunaraðgerð var gerð.

- Fyrir sjúklinga sem gangast undir stóra aðgerð á mjöðm er meðferð ráðlögð í 5 vikur.
- Fyrir sjúklinga sem gangast undir stóra aðgerð á hné er meðferð ráðlögð í 2 vikur.

Ef skammtur hefur gleymst á sjúklingurinn að taka Svariya án tafar og halda síðan áfram næsta dag og taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og áður.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum.

Ráðlagður skammtur við upphafsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum er 15 mg tvisvar á dag fyrstu þrjár vikurnar og síðan 20 mg einu sinni á dag fyrir framhaldsmeðferð og fyrirbyggjandi við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum.

Íhuga skal skammtímameðferð (a.m.k. 3 mánuði) hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum sem orsakast hefur af meiriháttar skammvinnnum áhættuþáttum (þ.e. nýleg meiriháttar skurðaðgerð eða áverkar). Íhuga skal lengra meðferðartímabil hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum af ákveðnum orsökum sem ekki tengjast meiriháttar skammvinnnum áhættuþáttum, segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum af óþekktum orsökum eða sögu um endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum.

Þegar æskilegt er að framlengja fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið) er ráðlagður skammtur 10 mg einu sinni á dag. Íhuga skal Svarya 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum þar sem hættan á endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er talin mikil, eins og hjá þeim sem eru með flókna fylgisjúkdóma eða sem hafa fengið endurtekið segareki í djúplægar bláæðar og segareki í lungu, þrátt fyrir að vera á langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með 10 mg af Svarya einu sinni á dag.

Lengd meðferðar skal vera einstaklingsbundin eftir vandlegt mat á ávinningi meðferðar gegn hættunni á blæðingu (sjá kafla 4.4).

	Tímabil	Skammtaáætlun	Heildar dagskammtur
Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Dagur 1-21	15 mg tvisvar á dag	30 mg
	Dagur 22 og áfram	20 mg einu sinni á dag	20 mg
Fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið	10 mg einu sinni á dag eða 20 mg einu sinni á dag	10 mg eða 20 mg

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1-21) skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Svarya á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg munndreififlögur í einu. Daginn eftir skal sjúklingurinn halda áfram að taka 15 mg tvisvar á dag eins og venjulega og mælt var með.

Gleymist skammtur þegar einn skammtur er tekinn daglega, skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust og halda áfram næsta dag með því að taka skammtinn einu sinni á dag eins og mælt var með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skripti frá K vítamín hemli yfir í Svarya

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum, skal stöðva meðferð með K vítamín hemli (VKA) og hefja meðferð með Svarya þegar INR er $\leq 2,5$.

Þegar sjúklingar eru fluttir af meðferð með K vítamín hemli yfir í Svarya, munu gildi International Normalised Ratio (INR) vera falskt hækkuð eftir að Svarya hefur verið tekið inn. Mæling á INR gefur ekki rétta mynd af blóðþynningarvirkni Svarya og á því ekki að nota það (sjá kafla 4.5).

Skipti frá Svarya yfir í K vítamín hemil

Möguleiki er á ófullnægjandi blóðþynningu við skipti af Svarya yfir á K vítamín hemla. Tryggja skal samfellda viðunandi blóðþynningu á meðan breytt er um blóðþynningarlyf. Gæta skal að því að Svarya getur leitt til hækkunar á INR.

Hjá sjúklingum sem breyta frá Svarya yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Svarya þar til INR er $\geq 2,0$.

Fyrstu tvo dagana af skiptitímabilinu, skal nota hefðbundinn upphafsskammt af K vítamín hemlinum og síðan skammt af K vítamín hemli samkvæmt INR prófi. Á meðan sjúklingar eru bæði á Svarya og K vítamín hemli skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Svarya er tekinn.

Þegar inntöku Svarya hefur verið hætt, þurfa að liða að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta skammt áður en INR próf verður áreiðanlegt (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Svarya

Hjá sjúklingum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Svarya 0 til 2 klst. áður en næst hefði átt að gefa inndælingu lyfsins (t.d. heparín með lágan mólþunga) eða þegar hætt er að gefa blóðþynningarlyf með stöðugu innrennsli (t.d. ósundurgreint heparín í æð).

Skipti frá Svarya yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

Gefa á fyrsta skammt af blóðþynningarlyfi til inndælingar þegar taka hefði átt næsta skammt af Svarya.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) benda til marktækrar hækkunar á þéttni rivaroxabans í plasma, því skal gæta varúðar þegar Svarya er notað hjá þeim sjúklingum. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

- Sem fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50 - 80 ml/mín.) eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).
- Sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum er engin þörf á aðlögun á ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50 - 80 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).
Hjá sjúklingum með miðlungsmikið (kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín.) eða verulega (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi skal meðhöndla sjúklinga með 15 mg tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir það, þegar ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á dag, skal íhuga að minnka skammta úr 20 mg einu sinni á dag í 15 mg einu sinni á dag ef áætluð blæðingahætta sjúklingsins er talin vega þyngra en hætta á endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum. Ráðleggingar um notkun 15 mg skammts byggja á lyfjahvarfalíkani og hafa ekki verið rannsakaðar við þessar klínísku aðstæður (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).
Þegar ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Svariya er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klínísku þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Líkamsþyngd

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Kyn

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Svariya 10 mg munndreififlagna hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun Svariya 10 mg munndreififlagna hjá börnum yngri en 18 ára.

Lyfjagiöf

Svariya 10 mg munndreififlögur eru til inntöku og þær má taka með eða án matar og einnig með eða án vatns (sjá kafla 5.2). Leyfa skal flögunni að sundrast í munni sjúklings áður en hún er gleyppt með munnvatni.

- (a) Til að opna skammtapokann verður að halda honum þannig að styttri hliðin, sem er merkt með ör, snúi upp.
- (b) Opna verður skammtapokann síðan með því að plokka varlega báða hlutana í sundur við örvarmerkið. Halda skal hvorum hluta á milli þumalfingurs og vísifingurs og nota aðra höndina fyrir hvorn hluta.
- (c) Rífa verður báða hluta skammtapokans í gagnstæðar áttir þar til þeir eru að fullu aðskildir. Munndreififlagan er þá á öðrum helmingi skammtapokans.
- (d) Fjarlægja verður munndreififlöguna úr pokanum með þurrum fingrum og setja hana beint á tunguna. Munnur sjúklingsins á að vera tómur. Taka skal munndreififlöguna um leið og skammtapokinn hefur verið opnaður.

Mikilvægt: Ekki má meðhöndla munndreififlöguna með blautum höndum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu.

Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila.

Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningarmeðferð (sjá kafla 4.2) eða ef ósundurgreint heparín

er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 5.2).

Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með klínisku eftirliti í samræmi við venjur við blóðþynningarmeðferð allt meðferðartímabilið.

Blæðingarhætta

Eins og við á um önnur segavarnarlyf, skal fylgjast vandlega með hvort sjúklingar sem nota Svarya fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hættu er á blæðingu. Hætta skal gjöf Svarya við mikla blæðingu (sjá kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við langtíma meðferð með rivaroxaban borið saman við K vítamín hemla. Því getur verið nauðsynlegt að framkvæma mælingu á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

Nokkrir sjúklingahópar, sem gerð er grein fyrir hér að neðan, eru í aukinni blæðingarhættu. Fylgjast þarf náið með þessum sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um vandamál tengd blæðingu og

blóðleysi eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum sem fá Svarya sem fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegareki eftir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið má gera þetta með reglulegri skoðun sjúklinga, með því að fylgjast vel með því sem seytlafrá skurðsárinu og með reglulegum mælingum á hemóglóbíni. Ef óútskýrð lækun hemóglóbíns eða blóðþrýstingsfall á sér stað ber að leita að blæðingarstað.

Þó ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með útsetningu við rivaroxaban meðferð, getur verið gagnlegt að mæla rivaroxaban gildi með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klíniska ákvarðanatöku, t.d. ofskömmun og bráðaskurðaðgerð (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) getur plasmabéttni rivaroxabans verið verulega aukin (1,6 föld að meðaltali) og það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Svarya á að nota með varúð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Svarya hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín.) sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem auka þéttni rivaroxabans í plasma (sjá kafla 4.5).

Milliverkanir við önnur lyf

Notkun Svarya er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum (eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) eða HIV próteasahemlum (t.d. ritónavír). Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp og geta því aukið þéttu rivaroxabans í plasma svo að það hafi klínískt mikilvæg áhrif (2,6 föld að meðaltali) sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eru á samhliða meðferð með lyfjum sem geta haft áhrif á storknun, svo sem bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru sterar (NSAID), asetýlsalisýlsýru (ASA) og lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna eða sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI). Íhuga skal viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð fyrir sjúklinga sem eiga á hættu að fá sárásjúkdóm í meltingarveg (sjá kafla 4.5).

Aðrir áhættuþættir sem auka blæðingarhættu

Eins og við á um önnur segavarnarlyf er notkun rivaroxabans ekki ráðlögð hjá sjúklingum með aukna blæðingarhættu t.d.:

- Meðfædda eða áunna blæðingarsjúkdóma
- Ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting
- Aðra meltingarfærakvilla án virkrar sáramyndunar, sem hugsanlega geta leitt til blæðingakvilla (t.d. bólgusjúkdóm í þörmum, vélindabólgu, magabólgu eða vélindabakflæði)
- Sjónuæðakvilla (vascular retinopathy)
- Berkjuskúlk eða sögu um lungnablæðingu

Sjúklingar með krabbamein

Sjúklingar með krabbamein geta samtímis verið í aukinni hættu á að fá blæðingar og segamyndun. Vega á einstaklingsbundinn ávinning af segavarnarmeðferð gegn hættu á blæðingum hjá sjúklingum með virk krabbamein, með hliðsjón af staðsetningu æxlis, æxlishefjandi meðferð og sjúkdómsstigi. Æxli í meltingarvegi eða þvag- og kynfærum hafa tengst aukinni hættu á blæðingum meðan á meðferð með rivaroxaban stendur.

Ekki má nota rivaroxaban handa sjúklingum með illkynja æxli sem eru í mikilli blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með gervihjartalokur

Ekki á að nota rivaroxaban sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ósæðarlokuskipti með þræðingartækni (TAVR). Öryggi og virkni Svarya hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Svarya gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Svarya hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. rivaroxaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Aðgerð vegna mjaðmarbrots

Öryggi og verkun rivaroxabans hefur ekki verið rannsakað í íhlutandi klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem gangast undir mjaðmarbrotsaðgerð.

Sjúklingar með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás eða sjúklingar sem þarfnast segaleysingar eða brotnáms sega úr lungum

Ekki er mælt með því að nota Svarya í stað ósundurgreinds heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek sem eru með óstöðuga blóðrás eða þar sem segaleysingu eða brotnámi sega úr lungum gæti verið beitt, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Svarya við þessar klínísku aðstæður.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar, sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segamyndun/segarek, í hættu á

að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lömunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi mænuleggur (epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Líkurnar geta einnig aukist af áverka við mænustunguna og af endurteknum stungum. Fylgjast verður með sjúklingum með tíðu eftirliti með einkennum um skerðingu á taugastarfsemi (t.d. dofi eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga er gerð ætti lækni að meta væntanlegt gagn og hugsanlega áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun.

Hafa á lyfjahvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænustungu. Best er að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg eða framkvæma mænuástungu þegar blóðþynnandi áhrif rivaroxabans eru talin vera lítil (sjá kafla 5.2).

Að minnsta kosti 18 klst. skulu líða frá síðustu gjöf rivaroxabans þar til mænuleggur (epidural) er fjarlægður. Eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður má ekki gefa næsta rivaroxaban skammt fyrir en eftir 6 klst.

Ef áverki verður við stunguna á að fresta gjöf rivaroxabans í 24 klst.

Skammtaráðleggingar fyrir og eftir ífarandi inn grip eða skurðaðgerð ef ekki er um að ræða valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

Sé þörf á ífarandi inn grip eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Svariya 10 mg a.m.k. 24 klst. fyrir aðgerð, ef mögulegt er og byggt á klínísku mati læknisins. Ef ekki er hægt að seinka aðgerðinni, skal meta aukna hættu á blæðingu með hliðsjón af hversu mikilvæg aðgerðin er.

Hefja skal töku Svariya aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inn grip eða skurðaðgerð, eins og klínískt ástand leyfir og ef viðunandi stöðvun á blæðingu fæst að mati þess læknis sem meðferðina veitir (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Blæðingarhætta getur aukist með hækkandi aldri (sjá kafla 5.2).

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og DRESS-heilkenni (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum), í tengslum við notkun rivaroxabans eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Sjúklingar virðast vera í mestri hættu á að fá slík viðbrögð snemma í meðferðinni: í meirihluta tilvika komu viðbrögðin fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Hætta á notkun rivaroxabans við fyrstu ummerki um alvarleg útbrot á húð (t.d. ef þau breiðast út, eru svæsin og/eða ef blöðrur myndast) og við merki um ofnæmi ásamt sárum á slímhúð.

Upplýsingar um hjálparefni

Macrogolglycerol hydroxystearat getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf rivaroxabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring) eða rítónavíri (600 mg tvisvar á sólarhring) leiddi til 2,6 faldrar/2,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,7 faldrar/1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} rivaroxabans, með marktækt auknum lyfhrifum sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu. Því er notkun Svariya ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almennri (systemic) meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól eða HIV próteasahemlum. Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem eru öflugir hemlar á annað brotthvarfsferli rivaroxabans, CYP3A4 eða P-gp, geti aukið plasmabéttni rivaroxabans í minna mæli. Clarithromýcin (500 mg tvisvar á sólarhring), til dæmis, sem er talinn öflugur CYP3A4 hemill og meðalöflugur P-gp hemill, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,4 faldrar aukningar á C_{max} rivaroxabans. Milliverkun við clarithromýcin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi: sjá kafla 4.4).

Erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring), sem hamlar CYP3A4 og P-gp í meðallagi, leiddi til 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og C_{max} . Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring) til 1,8 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin til 2,0 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhrif erythromycins bætast við áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Fluconazol (400 mg á sólarhring), sem talið er miðlungs CYP3A4 hemill, leiddi til 1,4 faldrar aukningar á meðal rivaroxaban AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðal C_{max} . Milliverkun við fluconazol hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi).

Vegna takmarkaðra klínískra gagna fyrir drónedarón sem fyrir hendi eru, skal forðast samhliða gjöf rivaroxabans.

Segavarnarlyf

Eftir samhliða gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og rivaroxabans (10 mg stakur skammtur) komu fram samanlögð áhrif á virkni gegn storkupætti Xa (anti-factor Xa activity), án nokkurra viðbótaráhrifa á storkupróf (PT, aPTT). Enoxaparin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf rivaroxabans.

Vegna aukinnar blæðingarhættu þarf að gæta varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með einhverjum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Bólguþyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)/lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin klínískt mikilvæg lenging á blæðingartíma kom fram eftir samhliða gjöf rivaroxabans (15 mg) og 500 mg af naproxeni. Engu að síður er mögulegt að til séu einstaklingar sem sýna meira áberandi lyfjafræðileg viðbrögð.

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir, m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa, komu fram þegar rivaroxaban var gefið samtímis 500 mg af asetýlsalisýlsýru.

Klópidógrél (300 mg hleðsluskammtur sem fylgt var eftir með 75 mg viðhaldsskammti) olli ekki lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum við rivaroxaban (15 mg) en umtalsverð lenging á blæðingartíma kom fram, hjá hluta sjúklinga, sem hafði ekki fylgni við samloðun blóðflagna, P-selektín eða GPIIb/IIIa viðtaka.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með NSAIDs (þ.m.t. asetýlsalisýlsýru) og lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna þar sem þessi lyf auka blæðingarhættuna (sjá kafla 4.4).

SSRI/SNRI

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf, geta sjúklingar verið í aukinni blæðingarhættu við samhliða notkun SSRI- eða SNRI-lyfja vegna áhrifa þeirra á blóðflögur sem greint hefur verið frá. Við samhliða notkun í klínísku rivaroxaban-áætluninni, kom fram tölulega hærri tíðni meiri- og minniháttar blæðinga sem voru klínískt mikilvægar hjá öllum meðferðarhópum.

Warfarín

Þegar sjúklingar skiptu yfir frá K vítamín hemlinum warfarín (INR 2,0 til 3,0) yfir á rivaroxaban (20 mg) eða af rivaroxabani (20 mg) yfir á warfarín (INR 2,0 til 3,0) jókst próþrombín tími/INR

(Neoplastin) meira en því sem viðbótinni nam (einstaklingsbundin INR gildi upp að 12 geta sést), en hins vegar voru áhrifin á aPTT, hömlun storkuþáttar Xa og ETP (endogenous thrombin potential) í samræmi við viðbótina.

Ef vilji er til þess að kanna lyfhrifsáhrif rivaroxabans á meðan á breytingunni stendur er hægt að nota próf sem mælir virkni gegn storkuþætti Xa, PiCT og Heptest þar sem warfarín hefur ekki áhrif á þessi próf. Á fjórða degi eftir síðasta skammt af warfaríni, sýndu öll próf (þ.m.t. PT, aPTT, virkni gegn storkuþætti Xa og ETP) eingöngu áhrif rivaroxabans.

Ef vilji er til þess að prófa lyfhrifsáhrif warfaríns á meðan á breytingartímabilinu stendur, er hægt að nota INR mælingar við Ctrough af rivaroxabani (24 klst. eftir inntöku rivaroxabans) þar sem þetta próf verður fyrir lágmarksáhrifum af rivaroxabani á þessum tímapunkti.

Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komu fram milli warfaríns og rivaroxabans.

CYP3A4 virkjar

Gjöf rivaroxabans samtímis öflugra CYP3A4 virkinum rífampicíní leiddi að meðaltali til um 50% minnkunar á AUC rivaroxabans og þar með minnkunar lyfhrifa þess. Samhliða notkun rivaroxabans og annarra öflugra CYP3A4 virkja (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, fenóbarbitals og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)) getur einnig leitt til minnkaðrar plasmabéttni rivaroxabans. Því á að forðast samtímis notkun öflugra CYP3A4 virkja nema unnt sé að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna segamyndunar.

Önnur samhliða meðferð

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa komu fram þegar rivaroxaban var gefið ásamt mízazolami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp), atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpuhemill). Rivaroxaban hamlar hvorki né hvetur neitt af helstu CYP ísóensímum, svo sem CYP3A4.

Engin klínískt mikilvæg milliverkun við fæðu kom fram (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Rivaroxaban hefur áhrif á storkupróf (t.d. PT, aPTT og HepTest) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi og virkni Svariya á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eiturvekana á æxlun, innri blæðingarhættu og vísbendinga um að rivaroxaban fari yfir fylgju má ekki að nota Svariya á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri eiga að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með rivaroxabani stendur.

Brjóstagjöf

Öryggi og virkni Svariya hjá konum með barn á brjósti hefur ekki verið staðfest. Dýrarrannsóknir sýna að rivaroxaban skilst út í mjólk. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Svariya (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á meðferð.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á rivaroxabani í mönnum til að meta áhrif á frjósemi. Í rannsókn á frjósemi karl- og kvenkyns rotta sáust engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svariya hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og yfirliði (tíðni: sjaldgæfar) og sundli (tíðni: algengar) (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem finna fyrir þessum aukaverkunum eiga hvorki að aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggi rivaroxabans hefur verið metið í þrettán III. stigs lykilrannsóknnum (sjá töflu 1).

Alls voru 69.608 fullorðnir sjúklingar í nítján III. stigs rannsóknnum og 488 börn í tveimur II. stigs rannsóknnum og tveimur III. stigs rannsóknnum útsett fyrir rivaroxabani.

Tafla 1: Fjöldi sjúklinga, heildar dagsskammtur og hámarks meðferðarlengd í III. stigs rannsóknnum hjá fullorðnum og börnum

Ábending	Fjöldi sjúklinga*	Heildar dagsskammtur	Hámarks meðferðarlengd
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6.097	10 mg	39 dagar
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá veikum sjúklingum	3.997	10 mg	39 dagar
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	6.790	Dagur 1 - 21: 30 mg Dagur 22 og eftir það: 20 mg Eftir a.m.k. 6 mánuði: 10 mg eða 20 mg	21 mánuður
Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	329	Skammtur aðlagður líkamsþyngd til að ná svipaðri útsetningu og hjá fullorðnum sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum með 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag	12 mánuðir
Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms	7.750	20 mg	41 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	10.225	5 mg eða 10 mg, í sömu röð, til viðbótar við annaðhvort asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogreli eða ticlopidíni	31 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum	18.244	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru eða 10 mg eingöngu	47 mánuðir
með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	3.256**	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru	42 mánuðir

* Sjúklingar sem fá a.m.k. einn skammt af rivaroxabani

** Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban voru blæðingar (Tafla 2) (sjá einnig kafla 4.4. og „Lýsing á völdum aukaverkunar“ hér á eftir). Þær blæðingar sem oftast var tilkynnt um voru blóðnasir (4,5%) og blæðingar í meltingarvegi (3,8%).

Tafla 2: Tíðni blæðinga* og blóðleysis hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban í III. stigs rannsóknnum hjá fullorðnum og börnum sem er lokið

Ábending	Einhver blæðing	Blóðleysi
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6,8% sjúklinga	5,9% sjúklinga
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá veikum sjúklingum	12,6% sjúklinga	2,1% sjúklinga
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	23% sjúklinga	1,6% sjúklinga
Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknu bláæðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	39,5% sjúklinga	4,6% sjúklinga
Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms	28 á hver 100 sjúklingaár	2,5 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	22 á hver 100 sjúklingaár	1,4 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með	6,7 á hver 100 sjúklingaár	0,15 á hver 100 sjúklingaár**
kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	8,38 á hver 100 sjúklingaár [#]	0,74 á hver 100 sjúklingaár*** [#]

* Í öllum rannsóknum á rivaroxabani eru öll blæðingartilvik skráð, tilkynnt og metin.

** Í COMPASS rannsókninni er nýgengi blóðleysis lágt þar sem notast var við sértæka aðferð við skráningu aukaverkana

*** Notast var við sértæka aðferð (selective approach) við skráningu aukaverkana

[#] Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem greint var frá við notkun Svarya hjá fullorðnum og börnum eru teknar saman í töflu 3 hér á eftir og raðað eftir líffærakerfum (MedDRA flokkun) og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$)

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Allar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum sjúklingum í III. stigs klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins* og í tveimur II. stigs og tveimur III. stigs rannsóknum hjá börnum

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				
Blóðleysi (þ.m.t. viðeigandi rannsóknaniðurstöður)	Blóðflagnafjölgun (þ.m.t. aukinn fjöldi blóðflagna) ^A , blóðflagnafæð			
Önæmiskerfi				
	Ofnæmi, ofnæmishúðbólga, ofsabjúgur og ofnæmisbjúgur		Bráðafnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmislost	
Taugakerfi				
Sundl, höfuðverkur	Heilablæðing og innankúpublæðing, yfirlið			
Augu				
Blæðing í auga (þ.m.t. blæðing í augnslímu)				
Hjarta				
	Hraðtaktur			
Æðar				
Lágur blóðþrýstingur, margúll				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
Blóðnasir, blóðhósti			Rauðkyrninga-lungnabólga (eosinophilic pneumonia)	
Meltingarfæri				
Blæðing í tannholdi, blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. blæðing úr endaparmi), verkir í meltingarfærum og kvið, meltingartruflanir, ógleði, harðlífir ^A , niðurgangur, uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				
Hækkuð gildi transamínasa	Skert lifrarstarfsemi, hækkað gildi gallrauða, hækkað gildi alkalískosfatasa í blóði ^A , hækkað gildi GGT ^A	Gula, hækkað gildi samtengds gallrauða (conjugated bilirubin) (með eða án samhliða hækkunar á gildi ALAT), gallteppa, lifrabólga (þ.m.t. lifrarfrumuskemmdir)		

Húð og undirhúð				
Kláði (þ.m.t. sjaldgæf tilvik útbreidds kláða), útbrot, flekkblæðing, blæðingar í húð og undirhúð	Ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni/eitrunar-dreplos húðþekju, DRESS-heilkenni	
Stoðkerfi og bandvefur				
Verkir í útlim ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvaggfæri				
Blæðing í þvagg- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvagefnis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda of litlu gegnflæði blóðs, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sótthiti ^A , bjúgur í útlimum, skertur almennur styrkur og orka (þ.m.t. þreyta og þróttleysi)	Slappleikatilfinning (þ.m.t. lasleiki)	Staðbundinn bjúgur ^A		
Rannsóknaniðurstöður				
	Hækkað gildi LDH ^A , hækkað gildi lípasa ^A , hækkað gildi amýlasa ^A			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), marmyndun, seyting úr sárum ^A		Sýndaræðagúlpur ^c		

A: komu fram við fyrirbyggjandi meðferð við segareki í bláæðum hjá fullorðnum sjúklingum við valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

B: mjög algengar hjá konum < 55 ára við meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareki í lungum

C: sjaldgæfar við fyrirbyggjandi meðferð gegn blóðsega af völdum æðakölkunar eftir brátt kransæðaheilkenni (eftir kransæðavíkkun)

* Notast var við fyrirfram skilgreinda sértæka aðferð við skráningu aukaverkana í völdum III. stigs rannsóknum. Nýgengi aukaverkana jókst ekki og ekki varð vart við neinar nýjar aukaverkanir að lokinni greiningu á rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar Svarya getur notkun þess tengst auknum líkum á dulinni eða greinilegri blæðingu frá hvaða vef eða líffæri sem er, sem getur leitt til blóðleysis eftir blæðinguna.

Merki, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. hætta á dauðsföllum) er mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis (sjá kafla 4.9 „Stjórnun blæðinga“). Í klínískum rannsóknum sást oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við

langtíma meðferð með rivaroxabani borið saman við meðferð með K vítamín hemlum. Því gæti verið gagnlegt að framkvæma rannsóknarstofuþríf á hemóglóbíní/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar, þyki slíkt viðeigandi. Blæðingarhætta getur verið aukin hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting og/eða sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á stöðvun blæðingar (sjá kafla 4.4 „Blæðingarhætta“). Tíðablæðingar geta aukist og/eða lengst. Afleiðingar blæðingar geta komið fram sem þröttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti, mæði og óútskýrt lost. Í sumum tilfellum hafa komið fram einkenni blóðþurrðar í hjarta sem afleiðing blóðleysisins, eins og brjóstverkur eða hjartaöng. Greint hefur verið frá þekktum vandamálum tengdum alvarlegri blæðingu eins og rýmisheilkenni og nýrnabilun, vegna of lítills gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Svarya. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskömmtnana, allt að 1.960 mg. Við ofskömmtnun á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til blæðingarvandamála eða annarra aukaverkana (sjá kaflann „Stjórnun blæðinga“). Vegna takmarkaðs frásogs er gert ráð fyrir þakáhrifum og ofurmeðferðarskammtar af rivaroxabani, 50 mg eða hærri, hafi hámarksáhrif á meðalútsetningu í plasma og áhrifin aukist ekki frekar.

Sértækt mótefni sem snýr við lyfhrifum rivaroxabans (andexanet alfa) er fáanlegt (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir andexanet alfa).

Íhuga má gjöf lyfjakola til þess að draga úr frásogi ef ofskömmtnun rivaroxabans á sér stað.

Stjórnun blæðinga

Komi fram blæðingarvandamál hjá sjúklingi sem fær rivaroxaban skal seinka næstu rivaroxaban gjöf eða hætta meðferð eftir því sem við á. Helmingunartími rivaroxabans er um það bil 5 klst. til 13 klst. (sjá kafla 5.2). Meðferð skal vera einstaklingsbundin í samræmi við alvarleika og staðsetningu

blæðingar. Viðeigandi meðferð við einkennum ætti að nota eins og við á, eins og þrýsting á blæðingarstað (t.d. við alvarlegum blóðnös), blæðingarstöðvun við skurðaðgerð með blæðingareftirliti, vökvagjöf og stuðning við blóðrás, blóðhlutagjöf (þjöppuð rauð blóðkorn eða ferskt frosið plasma, háð tengdu blóðleysi eða storkukvillum) eða blóðflögur.

Ef ekki tekst að stöðva blæðingu með fyrrgreindum aðferðum má íhuga gjöf annaðhvort sértæks lyfs (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla á virkni storkupáttar Xa og vinnur þannig gegn lyfhrifum rivaroxabans eða sérstakra forstorkupátta eins og próþrombín þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), virkjaðs próþrombín þáttaþykknis (activated prothrombin complex concentrate, APCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa (r-FVIIa). Hins vegar er mjög takmörkuð klínísk reynsla enn sem komið er af notkun þessara lyfja hjá einstaklingum á rivaroxaban meðferð. Ráðleggingarnar byggjast líka á takmörkuðum forklínískum upplýsingum. Hugsanlega þarf að endurtaka gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og auka skammta smátt og smátt með tilliti til svörunar. Ef um mikla blæðingu er að ræða skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi á sviði storkutruflana, sé hann tiltækur (sjá kafla 5.1).

Prótaminsúlfat og K vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun rivaroxabans. Takmörkuð reynsla er af tranexamic síru og engin reynsla af aminorocapróic síru eða aprótínini hjá einstaklingum sem fá rivaroxaban. Það eru hvorki vísindaleg rök fyrir ávinningi né reynsla af notkun sem styðja gjöf blóðstorkulyfsins desmopressins í æð hjá einstaklingum á rivaroxaban meðferð. Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að nema það á brott með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC flokkur: B01AF01

Verkunarháttur

Rivaroxaban er mjög sértækur beinn hemill á storkupátt Xa, með aðgengi eftir inntöku. Hömlun Xa þáttar truflar innra og ytra ferli í blóðstorkuferlinu, hamlar bæði þrombínmyndun og segamyndun. Rivaroxaban hamlar ekki þrombíni (virkjaður storkupáttur II) og ekki hefur verið sýnt fram á áhrif á blóðflögur.

Lyfhrif

Skammtaháð hömlun á virkni þáttar Xa kom í ljós hjá mönnum. Rivaroxaban hefur áhrif á próþrombíníma (PT) á skammtaháðan hátt, með mikla fylgni við plasmabéttni (r gildi er 0,98) ef Neoplastin er notað til prófsins. Önnur prófunarefni myndu gefa aðrar niðurstöður. Lesa þarf af PT prófi eftir nokkrar sekúndur þar sem INR er aðeins staðlað og viðurkennt fyrir kúmarín og má ekki nota fyrir önnur segavarnarlyf. Hjá sjúklingum sem gengust undir meiriháttar bæklunaraðgerð, voru 5/95 hundraðshlutarnir fyrir PT (Neoplastin) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna (þ.e. þegar áhrifin eru í hámarki) á bilinu 13 til 25 s (upphafsgildi fyrir aðgerð 12 til 15 s).

Í klínískri lyfjafræðirannsókn á viðsnúningi lyfhrifa rivaroxabans hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (n=22) var lagt mat á áhrif stakra skammta (50 a.e./kg) tveggja mismunandi gerða af próþrombín þáttapýkkni (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkupættir II, IX og X) og 4-þátta PCC (storkupættir II, VII, IX og X). 3-þátta PCC lækkaði meðalgildi í Neoplastin PT-prófi um u.þ.b. 1,0 sekúndu innan 30 mínútna, en með 4-þátta PCC lækkuðu gildin um u.þ.b. 3,5 sekúndur. 3-þátta PCC hafði hins vegar meiri og hraðari heildaráhrif til viðsnúnings breytinga á eigin þrombínmyndun líkamans en 4-þátta PCC (sjá kafla 4.9).

Virkjaður hlutatromboplastíntími (aPTT) og Heptest lengjast einnig, á skammtaháðan hátt, en hins vegar er ekki mælt með þeim til þess að meta lyfhrif rivaroxabans. Engin þörf er á eftirliti með storkugildum meðan á venjubundinni klínískri meðferð með rivaroxabani stendur. Sé hins vegar mælt með því klínískt er hægt að mæla rivaroxaban gildi með mælingu á virkni gegn storkupætti Xa (sjá kafla 5.2)

Klínísk verkun og öryggi

Fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

Klíníska rivaroxaban áætlunin var hönnuð til að sýna fram á verkun rivaroxabans í fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki, þ.e. nálægri og fjarlægri segamyndun í djúpum bláæðum (deep vein thrombosis [DVT]) og lungnasegareki (pulmonary embolism [PE]) hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar bæklunaraðgerðir á fótleggjum. Yfir 9.500 sjúklingar voru rannsakaðir (skipt var um allan mjaðmarliðinn hjá 7.050 og skipt var um allan hnéliðinn hjá 2.531) í slembuðum, tvíblindum, III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum, RECORD-áætluninni.

Rivaroxaban, 10 mg einu sinni á sólarhring, sem gefið var í fyrsta lagi 6 klst. eftir aðgerð var borið saman við enoxaparin, 40 mg á sólarhring, sem gefið í fyrsta sinn 12 klst. fyrir aðgerð.

Í öllum þremur III. stigs rannsóknunum (sjá töflu 4) dró rivaroxaban marktækt úr tíðni allra gerða bláæðasegareks (öllum segamyndunum í djúpum bláæðum, greindum með æðamyndatöku eða eftir

einkennum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og dauðsföllum) og stórfellds bláæðasegareks (nálægri segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og dauðsföllum tengdum bláæðasegareki), sem voru fyrir fram tilgreindir fyrsti (primary) og annar (secondary) meginendapunktur m.t.t. verkunar lyfsins. Ennfremur var tíðni bláæðasegareks með einkennum (segamyndunar í djúpum bláæðum, lungnasegareks sem ekki var banvænt og dauðsföllum tengdum bláæðasegareki, með einkennum) lægri hjá sjúklingum á rivaroxaban meðferð en sjúklingum á enoxaparin meðferð.

Meginendapunktur m.t.t. öryggis, meiriháttar blæðing, sýndi að tíðnin var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 10 mg og þeim sem fengu enoxaparin 40 mg.

Tafla 4: Niðurstöður III. stigs klínískra rannsókna á verkun og öryggi

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Rannsóknarþýði	4.541 sjúklingur (skipt var um allan mjaðmarliðinn)			2.509 sjúklingar (skipt var um allan mjaðmarliðinn)			2.531 sjúklingur (skipt var um allan hnéliðinn)		
Meðferð Skammtur og meðferðarlengd eftir aðgerð	Rivaroxaban 10 mg/dag 35 ± 4 dagar	Enoxaparin 40 mg/dag 35 ± 4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg/dag 35 ± 4 dagar	Enoxaparin 40 mg/dag 12 ± 2 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg/dag 12 ± 2 dagar	Enoxaparin 40 mg/dag 12 ± 2 dagar	p
Heildar 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
Meiriháttar 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
VTE með einkennum	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Meiriháttar blæðingar	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Sameiginleg heildargreining niðurstaðna III. stigs rannsókna staðfesti niðurstöður einstakra rannsókna, þ.e. lægri tíðni bláæðasegareks í heild, meiriháttar bláæðasegareks og bláæðasegareks með einkennum, þegar veitt var meðferð með rivaroxabani 10 mg, samanborið við enoxaparin 40 mg einu sinni á dag.

Aukalega við III. stigs RECORD áætlunina, var gerð opin hóprannsókn eftir leyfisveitingu, sem ekki var íhlutandi (XAMOS) hjá 17.413 sjúklingum sem fóru í meiriháttar bæklunarskurðaðgerð á mjöðm eða hné, til að bera saman rivaroxaban við önnur lyf sem notuð eru fyrirbyggjandi við segamyndun (hefðbundin meðferð) við aðstæður eins og þær eru í raun. 57 sjúklingar (0,6%) í rivaroxaban hópnum (n=8.778) fengu bláæðasegrek með einkennum og 88 sjúklingar (1,0%) sem fengu hefðbundna meðferð (n=8.635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91; öryggisviðmiðunarföldi). Meiri háttar blæðingar urðu hjá 35 (0,4%) þeirra sem fengu rivaroxaban og 29 (0,3%) hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð (HR 1,10; 95% CI 0,67-1,80). Niðurstöður rannsóknarinnar voru því í samræmi við niðurstöður úr slembiröðuðu aðalarannsóknunum.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum

Klínískar rannsóknir á rivaroxabani voru hannaðar til að sýna virkni rivaroxabans í upphaflegri meðferð og framhaldsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum þessara kvilla.

Meira en 12.800 sjúklingar voru rannsakaðir í fjórum slembuðum tvíblindum III stigs klínískum samanburðarrannsóknum (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), auk þess sem gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og Einstein PE rannsóknum. Heildar meðferðarlengd í öllum rannsóknum var allt að 21 mánuður. Í Einstein DVT rannsókninni voru 3.449 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum skoðaðir með tilliti til segamyndunar í bláæðum og fyrirbyggjandi meðferðar gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (sjúklingar sem sýndu einkenni um segarek í lungum voru útilokaðir frá rannsókninni). Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Fyrstu 3 vikur meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í Einstein PE rannsókninni var meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum rannsökuð hjá 4.832 sjúklingum með brátt segarek í lungum. Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Í upphafi meðferðar við bráðu segareki í lungum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag í 3 vikur. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í bæði Einstein DVT og Einstein PE rannsóknunum fólst samanburðarmeðferð í enoxaparin sem gefið var a.m.k. í 5 daga ásamt K vítamín hemli þar til PT/INR var á meðferðarbili ($\geq 2,0$). Meðferð hélt áfram með K vítamín hemli og skammtar voru aðlagðar til að halda PT/INR gildum innan meðferðargilda upp á 2,0 til 3,0.

Í Einstein Extension rannsókninni voru 1.197 sjúklingar með segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum. Meðferðarlengdin var 6 eða 12 mánuðir til viðbótar hjá sjúklingum sem höfðu þegar lokið 6 til 12 mánaða meðferð við bláæðasegareki háð klínísku mati rannsakanda. 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag var borið saman við lyfleysu.

Einstein DVT, PE og Extension rannsóknirnar notuðu sömu fyrir fram ákvarðaða fyrsta (primary) og annan (secondary) meginendapunkt m.t.t. verkunar lyfsins. Fyrsti endapunktur var einkenni um endurkomna segamyndun skilgreind sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænt eða ekki banvænt lungnasegarek. Annar meginendapunktur var skilgreindur sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum, segarek í lunga sem ekki er banvænt og dauði af einhverjum ástæðum.

Í Einsteins Choice rannsókninni voru 3.396 sjúklingar með staðfesta segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða segarek í lungum með einkennum sem luku 6-12 mánaða blóðþyrningarmeðferð, skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við banvænu segareki í lunga eða endurkominni segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lunga með einkennum, sem ekki voru banvæn. Sjúklingar með ábendingu fyrir áframhaldandi meðferð með segavarnarlyfjum í meðferðarskömmum voru útilokaðir frá rannsókninni. Meðferðarlengdin var allt að 12 mánuðir samkvæmt einstaklingsbundnum slembiröðunardegi (miðgildi: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag og rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag var borið saman við 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag.

Fyrsti endapunktur var endurkomin segamyndun með einkennum, skilgreindur sem samsettur endapunktur sam samanstóð af endurkominni segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænu eða ekki banvænu lungnasegareki.

Í Einstein DVT rannsókninni (sjá töflu 5) kom fram að rivaroxaban var ekki síðra en enoxaparin/VKA við fyrsta endapunkt ($p < 0,0001$ (próf á hvort sé ekki síðra); áhættuhlutfall 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (próf á hvort sé betra)). Greint var frá fyrir fram skilgreindum klínískum ávinningi (fyrsti endapunktur auk meiriháttar blæðingar) með áhættuhlutfall 0,67 ((95% CI: 0,47 – 0,95), tölugildi $p=0,027$) þar sem rivaroxaban kom betur út. INR gildi voru innan lækningalegra marka að meðaltali 60,3% tímans fyrir meðal meðferðartíma sem var 189 dagar og 55,4% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 3 mánuði, 60,1% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 6 mánuði og 62,8% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 12 mánuði. Í enoxaparin/VKA hópnum voru ekki skýr tengsl á milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 – 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($P=0,932$ fyrir milliverkanir). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,69 (95% CI: 0,35 – 1,35).

Mat á öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) svo og mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá báðum meðferðarhópum.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III stigs rannsókninni Einstein DVT

Rannsóknarhópur	3.449 sjúklingar með einkenni um segamyndun í djúplægum bláæðum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.718
Einkenni um endurkomna segamyndun*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 (0,1%)	0
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Meiriháttar blæðingar	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0); áhættuhlutfall: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (betra)

Í Einstein PE rannsókninni (sjá töflu 6) var sýnt fram á að rivaroxaban hafði ekki síðri áhrif á meginendapunkt en enoxaparin/VKA ($p=0,0026$ (tölfræðilegt jafngildi); áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 - 1,684)). Áhættuhlutfall fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit) (fundinn með greiningu á meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,849 ((95% öryggismörk: 0,633 - 1,139), nafngildi p (nominal p -value) var 0,275). INR-gildi voru að meðaltali innan lækningalegra marka 63% þess tíma sem meðferð stóð, sem var að meðaltali 215 dagar (57% í 3 mánaða meðferðarhópnum, 62% í 6 mánaða hópnum og 65% í 12 mánaða hópnum). Í hópnum sem fékk enoxaparin/VKA voru engin skýr tengsl milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 - 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($p=0,082$ fyrir milliverkun). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,642 (95% öryggismörk: 0,277 - 1,484).

Tíðni aðalmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru miklar) var lítillega lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (10,3% (249/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Tíðni viðbótarmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar) var lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (1,1% (26/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (2,2% (52/2405)) og var áhættuhlutfallið 0,493 (95% öryggismörk: 0,308 - 0,789).

Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III stigs rannsókninni Einstein PE

Rannsóknarhópur	4.832 sjúklingar með einkenni um brátt segarek í lungum
-----------------	---

Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.413
Einkenni um endurkomna segamyndun*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	0	2 (<0,1%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Meiriháttar blæðingar	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0026$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0); áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 - 1,684)

Gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og PE rannsóknunum (sjá töflu 7).

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr greiningu á samsöfnuðum niðurstöðum úr III. stigs rannsóknunum Einstein DVT og Einstein PE

Rannsóknarhópur	8.281 sjúklingur með einkenni um bráða segamyndun í djúplægum bláæðum eða brátt segarek í lungum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.131
Einkenni um endurkomna segamyndun*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Meiriháttar blæðingar	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 1,75); áhættuhlutfall: 0,886 (0,661 – 1,186)

Áhættuhlutfall fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit), fundinn með greiningu á samsöfnuðum niðurstöðum (meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,771 ((95% öryggismörk: 0,614 - 0,967), nafngildi p (nominal p-value) var 0,0244).

Í Einstein Extension rannsókninni (sjá töflu 8) var rivaroxaban betra en lyfleysa þegar virkni var metin í fyrsta og öðrum endapunkti. Hvað varðar öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) voru fleiri tilvik hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu, þó munurinn væri ekki marktækur. Hvað varðar mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) var tíðnin hærri hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu.

Tafla 8: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Extension

Rannsóknarhópur	1.197 sjúklingar héldu áfram meðferð og fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun	
Meðferðarskammtur og meðferðarlengd	Rivaroxaban ^{a)} 6 eða 12 mánuðir N=602	Lyfleysa 6 eða 12 mánuðir N=594
Einkenni um endurkomna segamyndun*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Meiriháttar blæðingar	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag

* p < 0,0001 (betra), áhættuhlutfall: 0,185 (0,087 - 0,393)

Í Einstein Choise rannsókninni (sjá töflu 9) voru bæði rivaroxaban 20 mg og 10 mg betra en 100 mg af asetýlsalisýlsýru hvað varðar meginniðurstöður varðandi virkni. Öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg og 10 mg einu sinni á dag samanborið við 100 mg af asetýlsalisýlsýru.

Tafla 9: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Choice

Rannsóknarhópur	3.396 sjúklingar héldu áfram fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag N=1.107	Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag N=1.127	ASA 100 mg einu sinni á dag N=1.131
Miðgildi meðferðarlengdar [fjórðungsgildi]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Einkenni um endurkomna segamyndun	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)

Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun, hjartadrep, heilaslag eða segamyndun utan miðtaugakerfis	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Meiriháttar blæðingar	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun eða meiriháttar blæðing (hreinn klínískur ávinningur)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,44 (0,27 - 0,71), $p=0,0009$ (nafngildi)

++ Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nafngildi)

Auk III. stigs EINSTEIN-rannsóknarinnar hefur verið gerð framskyggn og opin hóprannsókn án inngripa (XALIA), og voru niðurstöður hennar metnar miðlægt, þ.m.t. endurtekið segarek í bláæðum, meiriháttar blæðingar og dauðsföll. 5.142 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum voru teknir inn í rannsókn á langtímaöryggi rivaroxabans, samanborið við hefðbundna segavarnarmedferð undir eftirliti læknis. Tíðni meiriháttar blæðinga var 0,7%, tíðni endurtekens segareks í bláæðum var 1,4% og tíðni dauðsfalla af öllum orsökum var 0,5%. Munur var á eiginleikum og ástandi sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar, þ.m.t. aldur, krabbamein og skerðing á nýrnastarfsemi. Fyrirfram ákveðin greining, lagskipt eftir kvarðaðri tilhneigingu (propensity score), var notuð til að leiðrétta fyrir mældum mismun við upphaf rannsóknarinnar, en þrátt fyrir það gætu truflandi (confounding) þættir haft áhrif á niðurstöðurnar. Aðlagð áhættuhlutfall fyrir samanburð á rivaroxabani og hefðbundinni meðferð við meiriháttar blæðingum var 0,77 (95% öryggismörk 0,40 - 1,50), fyrir endurtekið segarek í bláæðum 0,91 (95% öryggismörk 0,54 - 1,54) og fyrir dauðsföll af öllum orsökum 0,51 (95% öryggismörk 0,24 - 1,07).

Þessar niðurstöður, sem fengnar voru undir eftirliti læknis, eru í samræmi við áður ákvarðað öryggissnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

Í rannsókn án inngripa, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, var rivaroxabani ávísað til meðferðar við eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá yfir 40.000 sjúklingum, án sögu um krabbamein, frá fjórum löndum. Tíðni tilvika á hver 100 sjúklingaár af segareki í bláæðum/segareki með einkennum/klínískt sýnilegt sem leiddu til innlagnar á sjúkrahús var á bilinu 0,64 (95% öryggismörk 0,40 - 0,97) í Bretlandi til 2,30 (95% öryggismörk 2,11 - 2,51) í Þýskalandi. Tíðni blæðinga sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar á hver 100

sjúklingaár var fyrir innankúpublæðingu 0,31 (95 % öryggismörk 0,23 – 0,42), fyrir blæðingu í meltingarvegi 0,89 (95% öryggismörk 0,67 – 1,17), fyrir blæðingu frá þvag- og kynfærum 0,44 (95% öryggismörk 0,26 – 0,74) og fyrir aðrar blæðingar 0,41 (95% öryggismörk 0,31 – 0,54).

Sjúklingar með há-áhættu, þriggja mælinga jákvætt andfosfólípíð heilkenni

Í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn, sem kostuð var af rannsakandanum, með blinduðu mati á endapunkti, var rivaroxaban borið saman við warfarin hjá sjúklingum með sögu um segamyndun, greindir með andfosfólípíð heilkenni og í mikilli hættu á segareki (jákvæð mæling fyrir öll þrjú andfosfólípíð prófin: andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum, og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum). Rannsóknin var stöðvuð fyrr en ætlað var eftir innskráningu 120 sjúklinga vegna óhóflegs fjölda tilvika hjá sjúklingum í rivaroxaban arminum. Meðalgildi eftirfylgni var 569 dagar. 59 sjúklingum var slembiraðað til að fá 20 mg rivaroxaban (15 mg handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) <50 ml/mín.) og 61 til að fá warfarin (INR 2,0-3,0). Segarek kom fram hjá 12% sjúklinga sem var slembiraðað til að fá rivaroxaban (4 fengu heilaslag með blóðþurrð og 3 hjartadrep). Ekkert tilvik var tilkynnt fyrir sjúklinga sem var slembiraðað til að fá warfarin. Meiriháttar blæðing kom fram hjá 4 sjúklingum (7%) í rivaroxaban hópnum og 2 sjúklingum (3%) í warfarin hópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hafur fallið frá kröfum um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur rivaroxaban hjá öllum undirhópum barna vegna fyrirbyggjandi aðgerða við segarekstilfellum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Rivaroxaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni (C_{max}) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna.

Frásög rivaroxabans um munn er næstum því algjört og aðgengi um munn er hátt (80 - 100%) fyrir 2,5 mg og 10 mg töflur, hvort sem sjúklingur er fastandi eða ekki. Samhliða fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né C_{max} rivaroxabans eftir 2,5 mg og 10 mg skammt. Rivaroxaban 2,5 mg og 10 mg töflur má taka með eða án matar. Lyfjahvörf rivaroxabans eru nokkurn veginn línuleg upp að u.þ.b. 15 mg skömmtum einu sinni á sólarhring. Við stærri skammta minnkar aðgengi rivaroxabans vegna frásogs sem takmarkast af leysni og hraði frásogs minnkar með auknum skammti. Þetta er greinilegra í föstu en þegar fæðu hefur verið neytt. Breytileiki lyfjahvarfa rivaroxabans er í meðallagi og breytileiki milli einstaklinga (CV%) er á bilinu 30% til 40% að undanskildum aðgerðardegi og deginum þar á eftir, vegna mikils breytileika í útsetningu fyrir lyfinu (70%).

Frásög rivaroxabans fer eftir því hvar í meltingarveginum það er losað. Ef rivaroxaban kyrni er losað í efri hluta smáþarma (proximal small intestine) er AUC 29% minna og C_{max} 56% minna en ef töflur eru teknar. Útsetning minnkar enn frekar ef rivaroxaban er losað í neðri hluta smáþarma (distal small intestine) eða risristli (ascending colon). Því á að forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal), þar sem það getur leitt til minnkaðs frásogs og tengdrar útsetningar fyrir rivaroxabani. Sýnt var fram á jafngildi munndreififlagna samanborið við töfluna við 10 mg skammt á fastandi maga, sem og fyrir 20 mg skammtinn við mat.

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er mikil, u.þ.b. 92% til 95% og er albúmín í sermi aðalbindipróteinið. Dreifingarrúmmál er í meðallagi, Vss u.þ.b. 50 lítrar.

Umbrot og brotthvarf

Af gefnum rivaroxaban skammti brotna u.þ.b. 2/3 niður og útskilst helmingur þess um nýru og hinn helmingurinn með hægðum. Síðasti þriðjungurinn af gefnum skammti skilst út um nýru sem óbreytt virkt efni í þvagi, aðallega með virkri nýrnaseytingu.

Rivaroxaban umbrotnar eftir CYP3A4, CYP2J2 og CYP- óháðum ferlum. Oxun morfólinonþáttarins og vatnsrof amíðtengjanna eru helstu lífrænu umbrotin. Samkvæmt in vitro rannsóknum er

rivaroxaban hvarfefni flutningspróteinsins P-gp (P-glýkópróteins) og Bcrp (breast cancer resistance protein).

Öbreytt rivaroxaban er mikilvægasta efnið í plasma hjá mönnum, engin mikilvæg eða virk umbrotsefni í blóði eru til staðar. Með úthreinsun um 10 l/klst. er rivaroxaban skilgreint sem lyf með litla úthreinsun. Eftir gjöf 1 mg skammts í bláæð er helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 4,5 klst. Eftir inntöku takmarkast brotthvarf af frásogshraða. Brotthvarf rivaroxabans úr plasma á sér stað með endanlegum helmingunartíma 5 til 9 klst. hjá ungum einstaklingum og með endanlegum helmingunartíma 11 til 13 klst. hjá öldruðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum eða lyfhrifum milli kvenkyns og karlkyns sjúklinga.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar höfðu hærri plasmabéttni en yngri sjúklingar, með AUC gildi að meðaltali um það bil 1,5 falt herra, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent total clearance) og nýrnaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum.

Mismunandi þyngdarflokkar

Áhrif líkamsþyngdar á plasmabéttni rivaroxabans, þ.e. þess að sjúklingar væru mjög léttir eða mjög þungir (< 50 kg eða > 120 kg) voru væg (innan við 25%). Engin þörf er á aðlögun skammta.

Mismunur milli kynþátta

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á milli hvíttra, svartra, rómanskra, japanskra og kínverskra sjúklinga með tilliti til lyfjahvarfa og lyfhrifa rivaroxabans.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh A) sýndu aðeins minniháttar breytingar á lyfjahvörfum (að meðaltali 1,2 falda aukningu á AUC), næstum sambærilega við heilbrigðan samanburðarhóp. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh B), varð marktæk aukning á meðalgildi AUC rivaroxabans eða 2,3 föld aukning samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. AUC óbundins lyfs jókst 2,6 falt. Nýrnaútskilnaður rivaroxabans hjá þessum sjúklingum hafði einnig minnkað, svipað og hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Hömlun á virkni Xa jókst 2,6 falt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða og PT lengdist á sama hátt 2,1 falt. Sjúklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi voru næmari fyrir rivaroxabani sem varð til þess að halli PK/PD varð meiri á PT-þéttniferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Aukning varð á útsetningu fyrir rivaroxabani sem samsvaraði skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínín úthreinsun. Hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín.) og verulega (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi var plasmabéttni rivaroxabans (AUC) 1,4 falt, 1,5 falt og 1,6 falt aukin í hverju tilviki fyrir sig. Samsvarandi aukning á lyfhrifum var meira áberandi. Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerta nýrnastarfsemi var heildarhömlun á virkni storkupáttar Xa aukin 1,5 falt 1,9 falt og 2,0 falt í hverju tilviki fyrir sig, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. PT lenging var á sama hátt aukin 1,3 falt, 2,2 falt og 2,4 falt í hverju tilviki fyrir sig. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín. Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja það með skilun.

Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. Gæta skal varúðar við notkun rivaroxabans hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun $15 - 29$ ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum

Hjá sjúklingum sem fengu 10 mg rivaroxaban einu sinni á dag sem fyrirbyggjandi meðferð við segareki var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) $2 - 4$ klst. eftir skammt 101 ($7 - 273$) mikróg/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 14 ($4 - 51$) mikróg/l (gróflega áætlaður hámarks- og lágmarksstyrkur yfir skammtabilið).

Lyfjahvörf/lyfhrif

Lyfjahvarfa/lyfhrifa (PK/PD) sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og nokkurra PD endapunkta (hömlun á Xa, PT, aPTT, Heptest) hefur verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili ($5 - 30$ mg tvisvar á dag). Sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og virkni Xa er best lýst með $E_{\max}$ líkani. Niðurstöðum fyrir PT er yfirleitt betur lýst með línulegum skurðpunkti (líkani). Hallinn er töluvert mismunandi og fer eftir prófefni PT. Þegar Neoplastin PT var notað var upphafsgildi PT u.þ.b. 13 s og hallinn í kringum 3 til 4 s/(100 mikróg/l). Niðurstöður PK/PD greiningar í II. og III. stigs rannsóknum var í samræmi við niðurstöður sem fengust hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum hafði aðgerðin áhrif á upphafsgildi Xa og PT sem leiddi til mismunandi halla á þéttni-PT daginn eftir aðgerð og við stöðuga þéttni.

Börn

Upplýsingar um öryggi og verkun liggja ekki fyrir varðandi ábendinguna upphafs fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungviði.

Þau áhrif sem komu í ljós í rannsóknum á eiturverkanir eftir endurtekna skammta voru aðallega vegna aukinna lyfhrifa rivaroxabans. Hjá rottum sást aukin plasmabéttni IgG og IgA við útsetningu sem hefur klínísku þýðingu.

Engin sjáanleg áhrif voru á frjósemi karlkyns- eða kvenkyns rotta. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram eituráhrif á æxlun sem tengist lyfjafræðilegri verkun rivaroxabans (t.d. blæðingar). Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (missir fangs eftir hreiðrun (post-implantation loss), seinkuð beinmyndun/áframhaldandi beinmyndun, fjöldi ljósra bletta í lifur) og aukin tíðni algengra fæðingargalla, sem og breytingar á fylgju komu í ljós við plasmabéttni sem hefur klínísku þýðingu. Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu kom minni lífvænleiki í ljós hjá afkvæmum eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Póvídón K30
Macrogolglýseról hýdroxýstearat
Natríumlárylsúlfat
Súkralósi
Maltódestrín
Rautt járnnoxíð
Piparmyntubragðefni

Tríetýlsítrat
Glýseról

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið á að geyma í upprunalegum umbúðum og ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver munndreififlaga er pökkuð í 4 ply lagskiptar pakkningar (þ.e. pappír/PET/ál/PE-skammtapoka)

Pakkningastærðir

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. HEITI LYFS

Svariya 15 mg munndreififlögur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver munndreififlaga inniheldur 15 mg af rivaroxabani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreififlaga inniheldur 0,188 mg af makrógólglyserólhýdroxýsterati, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munndreififlaga

Ljósrauð, rétthyrnd, þunn flaga sem leysist upp í munni. Hver flaga er um það bil 20 x 28 mm og **0,080 mm þykk.**

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum hjá fullorðnum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára sem vega 30 kg til 50 kg eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á sólarhring, sem er einnig ráðlagður hámarksskammtur.

Meðferð með Svariya á að halda áfram til langs tíma þegar ávinningur sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki vinnur upp hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur hefur gleymst á sjúklingurinn að taka Svariya án tafar og halda síðan áfram næsta dag og taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og lagt var upp með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur við upphafsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum er 15 mg tvisvar á dag fyrstu þrjár vikurnar og síðan 20 mg einu sinni á dag fyrir framhaldsmeðferð og fyrirbyggjandi við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum.

Íhuga skal skammtímameðferð (a.m.k. 3 mánuði) hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segarek í lungum sem orsakast hefur af meiriháttar skammvinnnum áhættuþáttum (þ.e. nýleg meiriháttar skurðaðgerð eða áverkar). Íhuga skal lengra meðferðartímabil hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segarek í lungum af ákveðnum orsökum sem ekki tengjast meiriháttar skammvinnnum áhættuþáttum, segamyndun í djúplægum bláæðum eða segarek í lungum af óþekktum orsökum eða sögu um endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum eða segarek í lungum.

Þegar æskilegt er að framlengja fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið) er ráðlagður skammtur 10 mg einu sinni á dag. Íhuga skal Svarya 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum þar sem hættan á endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er talin mikil, eins og hjá þeim sem eru með flókna fylgisjúkdóma eða sem hafa fengið endurtekið segarek í djúplægar bláæðar og segarek í lungu, þrátt fyrir að vera á langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með 10 mg af Svarya einu sinni á dag.

Lengd meðferðar skal vera einstaklingsbundin eftir vandlegt mat á ávinningi meðferðar gegn hættunni á blæðingu (sjá kafla 4.4).

	Tímabil	Skammtaáætlun	Heildar dagskammtur
Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Dagur 1-21	15 mg tvisvar á dag	30 mg
	Dagur 22 og áfram	20 mg einu sinni á dag	20 mg
Fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið	10 mg einu sinni á dag eða 20 mg einu sinni á dag	10 mg eða 20 mg

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Svarya á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg munndreififlögur í einu. Daginn eftir skal sjúklingurinn halda áfram að taka 15 mg tvisvar á dag eins og venjulega og mælt var með.

Gleymist skammtur þegar einn skammtur er tekinn daglega, skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust og halda áfram næsta dag með því að taka skammtinn einu sinni á dag eins og mælt var með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum og unglingum

Meðferð með Svarya hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára skal hafin eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi (sjá kafla 5.1).

Skammturinn fyrir börn og unglinga er reiknaður eftir líkamsþyngd.

- Líkamsþyngd frá 30 til 50 kg:
mælt er með 15 mg skammti af rivaroxabani einu sinni á dag. Það er hámarks dagsskammtur.
- Líkamsþyngd 50 kg eða meira:
mælt er með 20 mg skammti af rivaroxabani einu sinni á dag. Það er hámarks dagsskammtur.
- Ef sjúklingar vega minna en 30 kg skal lesa Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Svariya mixtúrukynni, dreifu.

Hafa skal eftirlit með þyngd barns og endurmeta skammtinn reglulega. Þetta er til þess að tryggja að meðferðarskammti sé viðhaldið. Eingöngu skal breyta skömmtum vegna breytinga á líkamsþyngd.

Halda skal meðferð áfram í a.m.k. 3 mánuði hjá börnum og unglingum. Lengja má meðferð í allt að 12 mánuði ef klínísk þörf er á því. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn sem styðja minnkun skammta eftir 6 mánaða meðferð. Meta skal ávinning og áhættu áframhaldandi meðferðar eftir 3 mánuði á einstaklingsbundinn hátt og taka skal mið af hættu á endurtekinni segamyndun í samanburði við hættu á blæðingu.

Ef skammtur gleymist skal taka hann eins skjótt og auðið er eftir að vart verður við slíkt, en eingöngu samdægurs. Ef það er ekki hægt skal sjúklingur sleppa skammtinum og halda áfram að taka næsta skammt samkvæmt ávísun. Sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta til að bæta upp fyrir skammt sem hefur gleymst að taka.

Skipti frá K vítamín hemli yfir í Svariya

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli (VKA) og hefja meðferð með Svariya þegar INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum hjá fullorðnum og meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum:

Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með Svariya þegar INR er $\leq 2,5$. Þegar sjúklingar eru fluttir af meðferð með K vítamín hemli yfir í Svariya, munu INR gildi vera falskt hækkuð eftir að Svariya hefur verið tekið inn. Mæling á INR gefur ekki rétta mynd af blóðþynningarvirkni Svariya og á því ekki að nota það (sjá kafla 4.5).

Skipti frá Svariya yfir í K vítamín hemil

Möguleiki er á ófullnægjandi blóðþynningu við skipti af Svariya yfir á K vítamín hemla. Tryggja skal samfellda viðunandi blóðþynningu á meðan breytt er um blóðþynningarlyf. Gæta skal að því að Svariya getur leitt til hækkunar á INR.

Hjá sjúklingum sem breyta frá Svariya yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Svariya þar til INR er $\geq 2,0$.

Fyrstu tvo dagana af skiptitímabilinu, skal nota hefðbundinn upphafsskammt af K vítamín hemlinum og síðan skammt af K vítamín hemli samkvæmt INR prófi. Á meðan sjúklingar eru bæði á Svariya og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Svariya er tekinn.

Þegar inntöku Svariya hefur verið hætt, þurfa að líða að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta skammt áður en INR próf verður áreiðanlegt (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Börn:

Börn sem skipta frá Svariya yfir í K vítamín hemil þurfa að halda áfram notkun Svariya í 48 klst. eftir fyrsta skammtinn af K vítamín hemlinum. Eftir samhliða gjöf í 2 daga skal mæla INR áður en næsti skammtur er gefinn af Svariya. Ráðlagt er að halda áfram samhliða gjöf Svariya og K vítamín hemils þar til INR er $\geq 2,0$. Þegar notkun Svariya hefur verið hætt má halda INR prófun áfram á áreiðanlegan hátt 24 klst. eftir síðasta skammtinn (sjá hér að ofan og í kafla 4.5).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Svariya

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Svariya 0 til 2 klst. áður en næst hefði átt að gefa inndælingu lyfsins (t.d. heparín með

lágan mólþunga) eða þegar hætt er að gefa blóðþynningarlyf með stöðugu innrennsli (t.d. ósundurgreint heparín í æð).

Skripti frá Svarya yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

Hætta skal notkun Svarya og gefa fyrsta skammt af blóðþynningarlyfi til inndælingar þegar taka hefði átt næsta skammt af Svarya.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir:

Takmarkaðar klínískar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) benda til marktækrar hækkunar á þétni rivaroxabans í plasma. Því skal gæta varúðar þegar Svarya er notað hjá þeim sjúklingum. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15-29 ml/mín.) eiga eftirfarandi skammtar við:

- Sem fyrirbyggjandi við heillaslagi eða segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms, er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).
- Sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum skal meðhöndla sjúklinga með 15 mg tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar.
Eftir það, þegar ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á dag, skal íhuga að minnka skammta úr 20 mg einu sinni á dag í 15 mg einu sinni á dag ef áætluð blæðingahætta sjúklingsins er talin vega þyngra en hætta á endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum. Ráðleggingar um notkun 15 mg skammts byggja á lyfjahvarfalíkani og hafa ekki verið rannsakaðar við þessar klínísku aðstæður (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).
Þegar ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Börn:

- Börn og unglingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (gauklasiunarhraði 50 - 80 ml/mín./1,73 m²): ekki er þörf á neinni aðlögun skammta, byggt á upplýsingum um fullorðna og takmörkuðum upplýsingum um börn (sjá kafla 5.2).
- Börn og unglingar með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gauklasiunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²): Ekki er mælt með notkun Svarya þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Svarya er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Líkamsþyngd

Engin skammtaaðlögun hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2)

Hjá börnum er skammturinn ákvarðaður eftir líkamsþyngd.

Kyn

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu

Hefja má eða halda áfram notkun Svarya hjá sjúklingum sem gætu þurft að gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu.

Við rafvendingu/lyfjavendingu sem stýrt er með ómskoðun hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið segavarnarlyf á að hefja meðferð með Svarya a.m.k. 4 klukkustundum fyrir rafvendingu/lyfjavendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn (sjá kafla 5.1 og 5.2). Áður en rafvending/lyfjavending er gerð á að leita staðfestingar á því **hjá öllum sjúklingum** að þeir hafi tekið Svarya samkvæmt ávísun. Við ákvörðun um að hefja meðferð og um meðferðarlengd á að hafa hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um segavarnir hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu.

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með ísetningu stoðnets

Takmörkuð reynsla er af því að lækka skammt í 15 mg af Svarya einu sinni á dag (eða 10 mg af Svarya einu sinni á dag fyrir sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi [úthreinsun kreatínins 30-49 ml/mín]) auk P2Y12 hemils að hámarki í 12 mánuði hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem þurfa segavarnarlyf til inntöku og gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Svarya hjá börnum á aldrinum 0 til <18 ára við ábendingunni fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun þess fyrir börn yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki.

Lyfjagjöf

Svarya 15 mg munndreififlögur eru til inntöku og þær má taka með eða án matar og einnig með eða án vatns (sjá kafla 5.2). Leyfa skal flögunni að sundrast í munni sjúklings áður en hún er gleypt með munnvatni.

- (e) Til að opna skammtapokann verður að halda honum þannig að styttri hliðin, sem er merkt með ör, snúi upp.
- (f) Opna verður skammtapokann síðan með því að plokka varlega báða hlutana í sundur við örvarmerkið. Halda skal hvorum hluta á milli þumalfingurs og vísifingurs og nota aðra höndina fyrir hvorn hluta.
- (g) Rífa verður báða hluta skammtapokans í gagnstæðar áttir þar til þeir eru að fullu aðskildir. Munndreififlagan er þá á öðrum helmingi skammtapokans.
- (h) Fjarlægja verður munndreififlöguna úr pokanum með þurrum fingrum og setja hana beint á tunguna. Munnur sjúklingsins á að vera tómur. Taka skal munndreififlöguna um leið og skammtapokinn hefur verið opnaður.

Mikilvægt: Ekki má meðhöndla munndreififlöguna með blautum höndum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu.

Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila.

Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningarmeðferð (sjá kafla 4.2) eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 5.2).

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með klínísku eftirliti í samræmi við venjur við blóðþynningarmeðferð allt meðferðartímabilið.

Blæðingarhætta

Eins og við á um önnur segavarnarlyf, skal fylgjast vandlega með hvort sjúklingar sem nota Svarya fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Svarya við mikla blæðingu (sjá kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við langtíma meðferð með rivaroxabani borið saman við K vítamín hemla. Því getur verið nauðsynlegt að framkvæma mælingu á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar, þyki slíkt viðeigandi.

Nokkrir sjúklingahópar, sem gerð er grein fyrir hér að neðan, eru í aukinni blæðingarhættu. Fylgjast þarf náið með þessum sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um vandamál tengd blæðingu og blóðleysi eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.8).

Ef óútskýrð lækun hemóglóbíns eða blóðþrýstingsfall á sér stað ber að leita að blæðingarstað.

Þó ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með útsetningu við rivaroxaban meðferð, getur verið gagnlegt að mæla rivaroxaban gildi með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klíníska ákvarðanatöku, t.d. ofskömmtun og bráðaskurðaðgerð (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Takmörkuð gögn liggja fyrir um börn með segamyndun í bláæðastokki heila (cerebral vein and sinus thrombosis) og sýkingu í miðtaugakerfi (sjá kafla 5.1). Meta á blæðingarhættu vandlega áður en meðferð með rivaroxabani hefst og meðan á henni stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá fullorðnum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) getur plasmabéttni rivaroxabans verið verulega aukin (1,6 falt að meðaltali) og það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Svarya á að nota með varúð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Svariya á að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem nota samhliða önnur lyf sem auka þéttni rivaroxabans í plasma (sjá kafla 4.5).

Svariya er ekki ráðlagt handa börnum og unglingum með í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²), þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Milliverkanir við önnur lyf

Notkun Svariya er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum (eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) eða HIV próteasahemlum (t.d. rítónavír). Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp og geta því aukið þéttni rivaroxabans í plasma svo að það hafi klínískt mikilvæg áhrif (2,6 föld að meðaltali) sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum hemlum á bæði CYP3A4 og P-gp (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eru á samhliða meðferð með lyfjum sem geta haft áhrif á storknun, svo sem bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru sterar (NSAID), asetýlsalisýlsýru eða lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna eða sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI). Íhuga skal viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð fyrir sjúklinga sem eiga á hættu að fá sárásjúkdóm í meltingarveg (sjá kafla 4.5).

Aðrir áhættuþættir sem auka blæðingarhættu

Eins og við á um önnur segavarnarlyf er notkun rivaroxabans ekki ráðlögð hjá sjúklingum með aukna blæðingarhættu t.d.:

- Meðfædda eða áunna blæðingarsjúkdóma
- Ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting
- Aðra meltingarfærakvilla án virkrar sáramyndunar, sem hugsanlega geta leitt til blæðingakvilla (t.d. bólgusjúkdóm í þörmum, vélindabólgu, magabólgu eða vélindabakflæði)
- Sjónuæðakvilla (vascular retinopathy)
- Berkjuskúlk eða sögu um lungnablæðingu

Sjúklingar með krabbamein

Sjúklingar með krabbamein geta samtímis verið í aukinni hættu á að fá blæðingar og segamyndun. Vega á einstaklingsbundinn ávinning af segavarnarmeðferð gegn hættu á blæðingum hjá sjúklingum með virk krabbamein, með hliðsjón af staðsetningu æxlis, æxlishefjandi meðferð og sjúkdómsstigi. Æxli í meltingarvegi eða þvag- og kynfærum hafa tengst aukinni hættu á blæðingum meðan á meðferð með rivaroxaban stendur.

Ekki má nota rivaroxaban handa sjúklingum með illkynja æxli sem eru í mikilli blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með gervihjartalokur

Ekki á að nota rivaroxaban sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ósæðarlokuskipti með þræðingartækni (TAVR). Öryggi og virkni Svariya hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Svariya

gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Svariya hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. rivaroxaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets
Klínísk gögn liggja fyrir úr rannsókn með inngrípum þar sem einkum var lagt mat á öryggi hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets. Gögn um verkun hjá þessum sjúklingahópi eru takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.1). Engin gögn liggja fyrir um slíka sjúklinga með sögu um heilaslag/skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA).

Sjúklingar með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás eða sjúklingar sem þarfnast segaleysingar eða brottnáms sega úr lungum.

Ekki er mælt með því að nota Svarya í stað ósundurgreinds heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek sem eru með óstöðuga blóðrás eða þar sem segaleysingu eða brottnámi sega úr lungum gæti verið beitt, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Svarya við þessar klínísku aðstæður.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar, sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segamyndun/segarek, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi mænuleggur (epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Líkurnar geta einnig aukist af áverka við mænustunguna og af endurteknum stungum. Fylgjast verður með sjúklingum með tíðu eftirliti með einkennum um skerðingu á taugastarfsemi (t.d. dofi eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga er gerð ætti lækni að meta væntanlegt gagn og hugsanlega áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun. Engin klínísk reynsla er af notkun 15 mg af rivaroxabani við þessar aðstæður.

Hafa á lyfjahvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænustungu. Best er að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg eða framkvæma mænuástungu þegar blóðþynnandi áhrif rivaroxabans eru talin vera lítil (sjá kafla 5.2). Sá tími sem það tekur að ná nægilega litlum blóðþynnandi áhrifum hjá hverjum sjúklingi er þó ekki þekktur með neinni nákvæmni og vega skal hann upp á móti því hversu mikið liggur á greiningarferlinu.

Með hliðsjón af lyfjahvörfum rivaroxabans eiga að liða a.m.k. tveir helmingunartímar, þ.e. minnst 18 klukkustundir hjá ungum fullorðnum sjúklingum og 26 klukkustundir hjá öldruðum sjúklingum, frá því að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn og þar til mænuleggur (epidural) er fjarlægður (sjá kafla 5.2). Eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður má ekki gefa næsta rivaroxaban skammt fyrr en eftir 6 klst.

Ef áverki verður við stunguna á að fresta gjöf rivaroxabans í 24 klst.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu hvað varðar það að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg hjá börnum meðan á notkun Svarya stendur. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun rivaroxabans og íhuga notkun stuttverkandi segavarnarlyfs í bláæð.

Skammtaleiðbeiningar fyrir og eftir ífarandi inngríp og skurðaðgerðir

Sé þörf á ífarandi inngrípi eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Svarya 15 mg a.m.k. 24 klst. fyrir aðgerð, ef mögulegt er og byggt á klínísku mati læknisins. Ef ekki er hægt að seinka aðgerðinni, skal meta aukna hættu á blæðingu með hliðsjón af hversu mikilvæg aðgerðin er.

Hefja skal töku Svarya aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inngrípið eða skurðaðgerð, eins og klínískt ástand leyfir og viðunandi stöðvun á blæðingu fæst að mati þess læknis sem meðferðina veitir (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Blæðingarhætta getur aukist með hækkandi aldri (sjá kafla 5.2).

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og DRESS-heilkenni (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum), í tengslum við notkun rivaroxabans eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Sjúklingar virðast vera

í mestri hættu á að fá slík viðbrögð snemma í meðferðinni: í meirihluta tilvika komu viðbrögðin fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Hætta á notkun rivaroxabans við fyrstu ummerki um alvarleg útbrot á húð (t.d. ef þau breiðast út, eru svæsin og/eða ef blöðrur myndast) og við merki um ofnæmi ásamt sárum á slímhúð.

Upplýsingar um hjálparefni

Macrogolglycerol hydroxystearat getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er þekkt hversu algengar milliverkanir eru hjá börnum. Neðangreindar upplýsingar um milliverkanir sem fengnar voru hjá fullorðnum og varnaðarorð í kafla 4.4 skal hafa til hliðsjónar fyrir börn.

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf rivaroxabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring) eða rítónavíri (600 mg tvisvar á sólarhring) leiddi til 2,6 faldrar/2,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,7 faldrar/1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} rivaroxabans, með marktækt auknum lyfhrifum sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu. Því er notkun Svarya ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almennri (systemic) meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól eða HIV próteasahemlum. Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem eru öflugir hemlar á annað brotthvarfsferli rivaroxabans, CYP3A4 eða P-gp, geti aukið plasmabéttni rivaroxabans í minna mæli. Clarithromýcin (500 mg tvisvar á sólarhring), til dæmis, sem er talinn öflugur CYP3A4 hemill og meðalöflugur P-gp hemill, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,4 faldrar aukningar á C_{max} rivaroxabans. Milliverkun við clarithromýcin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi: sjá kafla 4.4).

Erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring), sem hamlar CYP3A4 og P-gp í meðallagi, leiddi til 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og C_{max} . Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring) til 1,8 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin til 2,0 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhrif erythromycins bætast við áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Fluconazol (400 mg á sólarhring), sem talið er miðlungs CYP3A4 hemill, leiddi til 1,4 faldrar aukningar á meðal rivaroxaban AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðal C_{max} . Milliverkun við fluconazol hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi).

Vegna takmarkaðra klínískra gagna fyrir drónedarón sem fyrir hendi eru, skal forðast samhliða gjöf rivaroxabans.

Seguvarnarlyf

Eftir samhliða gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og rivaroxabans (10 mg stakur skammtur) komu fram samanlögð áhrif á virkni gegn storkupætti Xa (anti-factor Xa activity), án nokkurra viðbótaráhrifa á storkupróf (PT, aPTT). Enoxaparin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf rivaroxabans.

Vegna aukinnar blæðingarhættu þarf að gæta varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með einhverjum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Bólguþandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)/lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin klínískt mikilvæg lenging á blæðingartíma kom fram eftir samhliða gjöf rivaroxabans (15 mg) og 500 mg af naproxeni. Engu að síður er mögulegt að til séu einstaklingar sem sýna meira áberandi lyfjafræðileg viðbrögð.

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir, m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa, komu fram þegar rivaroxaban var gefið samtímis 500 mg af asetýlsalisýlsýru.

Klópídógrell (300 mg hleðsluskammtur sem fylgt var eftir með 75 mg viðhaldsskammti) olli ekki lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum við rivaroxaban (15 mg) en umtalsverð lenging á blæðingartíma kom fram, hjá hluta sjúklinga, sem hafði ekki fylgni við samloðun blóðflagna, P-selektín eða fjölda GPIIb/IIIa viðtaka.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með NSAIDs (þ.m.t. asetýlsalisýlsýru) og lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna þar sem þessi lyf auka blæðingarhættuna (sjá kafla 4.4).

SSRI/SNRI

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf, geta sjúklingar verið í aukinni blæðingarhættu við samhliða notkun SSRI- eða SNRI-lyfja vegna áhrifa þeirra á blóðflögur sem greint hefur verið frá. Við samhliða notkun í klínísku rivaroxaban-áætluninni, kom fram tölulega hærri tíðni meiri- og minniháttar blæðinga sem voru klínískt mikilvægar hjá öllum meðferðarhópum.

Warfarín

Þegar sjúklingar skiptu yfir frá K vítamín hemlinum warfarín (INR 2,0 til 3,0) yfir á rivaroxaban (20 mg) eða af rivaroxabani (20 mg) yfir á warfarín (INR 2,0 til 3,0) jókst próþrombín tími/INR (Neoplastin) meira en því sem viðbótinni nam (einstaklingsbundin INR gildi upp að 12 geta sést), en hins vegar voru áhrifin á aPTT, hömlun storkupáttar Xa og ETP (endogenous thrombin potential) í samræmi við viðbótina.

Ef vilji er til þess að kanna lyfhrifsáhrif rivaroxabans á meðan á breytingunni stendur er hægt að nota próf sem mælir virkni gegn storkupætti Xa, PiCT og Heptest þar sem warfarín hefur ekki áhrif á þessi próf. Á fjórða degi eftir síðasta skammt af warfaríni, sýndu öll próf (þ.m.t. PT, aPTT, virkni gegn storkupætti Xa og ETP) eingöngu áhrif rivaroxabans.

Ef vilji er til þess að prófa lyfhrifsáhrif warfaríns á meðan á breytingartímabilinu stendur, er hægt að nota INR mælingar við Ctrough af rivaroxabani (24 klst. eftir inntöku rivaroxabans) þar sem þetta próf verður fyrir lágmarksáhrifum af rivaroxabani á þessum tímapunkti.

Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komu fram milli warfaríns og rivaroxabans.

CYP3A4 virkjar

Gjöf rivaroxabans samtímis öfluga CYP3A4 virkinum rífampicíni leiddi að meðaltali til um 50% minnkunar á AUC rivaroxabans og þar með minnkunar lyfhrifa þess. Samhliða notkun rivaroxabans og annarra öfluga CYP3A4 virkja (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, fenóbarbitals og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)) getur einnig leitt til minnkaðrar plasmáþéttni rivaroxabans. Því á að forðast samtímis notkun öfluga CYP3A4 virkja nema unnt sé að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna segamyndunar.

Önnur samhliða meðferð

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa komu fram þegar rivaroxaban var gefið ásamt mídazólami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp), atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpu hemill). Rivaroxaban hamlar hvorki né hvetur neitt af helstu CYP ísóensímum, svo sem CYP3A4.

Rannsóknaniðurstöður

Rivaroxaban hefur áhrif á storkupróf (t.d. PT, aPTT og HepTest) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi og virkni Svariya á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eiturvekana á æxlun, innri blæðingarhættu og vísbendinga um að rivaroxaban fari yfir fylgju má ekki að nota Svariya á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri eiga að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með rivaroxabani stendur.

Brjóstagjöf

Öryggi og virkni Svariya hjá konum með barn á brjósti hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir sýna að rivaroxaban skilst út í mjólk. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Svariya (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á meðferð.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á rivaroxabani hjá mönnum til að meta áhrif á frjósemi. Í rannsókn á frjósemi karl- og kvenrotta sáust engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svariya hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og yfirliði (tíðni: sjaldgæf) og sundli (tíðni: algeng) (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum aukaverkunum eiga hvorki að aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggi rivaroxabans hefur verið metið í þrettán III. stigs lykilrannsóknum (sjá töflu 1).

Alls voru 69.608 fullorðnir sjúklingar í nítján III. stigs rannsóknum og 488 börn í tveimur II. stigs rannsóknum og tveimur III. stigs rannsóknum útsett fyrir rivaroxabani.

Tafla 1: Fjöldi sjúklinga, heildar dagsskammtur og hámarks meðferðarlengd í III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum og börnum

Ábending	Fjöldi sjúklinga*	Heildar dagsskammtur	Hámarks meðferðarlengd
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6.097	10 mg	39 dagar
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá veikum sjúklingum	3.997	10 mg	39 dagar
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	6.790	Dagur 1 - 21: 30 mg Dagur 22 og eftir það: 20 mg Eftir a.m.k. 6 mánuði: 10 mg eða 20 mg	21 mánuður

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknu bláæðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	329	Skammtur aðlagður líkamsþyngd til að ná svipaðri útsetningu og hjá fullorðnum sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum með 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag	12 mánuðir
Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms	7.750	20 mg	41 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	10.225	5 mg eða 10 mg, í sömu röð, til viðbótar við annaðhvort asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogreli eða ticlopidíni	31 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	18.244	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru eða 10 mg eingöngu	47 mánuðir
	3.256**	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru	42 mánuðir

* Sjúklingar sem fá a.m.k. einn skammt af rivaroxabani

** Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban voru blæðingar (Tafla 2) (sjá einnig kafla 4.4. og „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir). Þær blæðingar sem oftast var tilkynnt um voru blóðnasir (4,5%) og blæðingar í meltingarvegi (3,8%).

Tafla 2: Tíðni blæðinga* og blóðleysis hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban í III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum og börnum sem er lokið

Ábending	Einhver blæðing	Blóðleysi
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6,8% sjúklinga	5,9% sjúklinga
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá veikum sjúklingum	12,6% sjúklinga	2,1% sjúklinga
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	23% sjúklinga	1,6% sjúklinga
Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknu bláæðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	39,5% sjúklinga	4,6% sjúklinga

Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms	28 á hver 100 sjúklingaár	2,5 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	22 á hver 100 sjúklingaár	1,4 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	6,7 á hver 100 sjúklingaár	0,15 á hver 100 sjúklingaár**
	8,38 á hver 100 sjúklingaár [#]	0,74 á hver 100 sjúklingaár*** [#]

* Í öllum rannsóknum á rivaroxabani eru öll blæðingartilvik skráð, tilkynnt og metin.

** Í COMPASS rannsókninni er nýgengi blóðleysis lágt þar sem notast var við sértæka aðferð við skráningu aukaverkana

*** Notast var við sértæka aðferð (selective approach) við skráningu aukaverkana

[#] Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem greint var frá við notkun Svarya hjá fullorðnum og börnum eru teknar saman í töflu 3 raðað eftir líffærakerfi (MedDRA flokkun) og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$)

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 3: Allar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum sjúklingum í III. stigs klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins* og í tveimur II. stigs og tveimur III. stigs rannsóknum hjá börnum

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				
Blóðleysi (þ.m.t. viðeigandi rannsóknaniðurstöður)	Blóðflagnafjölgun (þ.m.t. aukinn fjöldi blóðflagna) ^A , blóðflagnafæð			
Önæmiskerfi				
	Ofnæmi, ofnæmishúðbólga, ofsabjúgur og ofnæmisbjúgur		Bráðafnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmislost	
Taugakerfi				
Sundl, höfuðverkur	Heilablæðing og innankúpublæðing, yfirlið			
Augu				
Blæðing í auga (þ.m.t. blæðing í augnslímu)				
Hjarta				
	Hraðtaktur			

Æðar				
Lágur blóðþrýstingur, margúll				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
Blóðnasir, blóðhósti			Rauðkyrninga-lungnabólga (eosinophilic pneumonia)	
Meltingarfæri				
Blæðing í tannholdi, blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. blæðing úr endaparmi), verkir í meltingarfærum og kvið, meltingartruflanir, ógleði, harðlífi ^A , niðurgangur, uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				
Hækkuð gildi transamínasa	Skert lifrarstarfsemi, hækkað gildi gallrauða, hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði ^A , hækkað gildi GGT ^A	Gula, hækkað gildi samtengds gallrauða (conjugated bilirubin) (með eða án samhliða hækkunar á gildi ALAT), gallteppa, lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Kláði (þ.m.t. sjaldgæf tilvik útbreidds kláða), útbrot, flekkblæðing, blæðingar í húð og undirhúð	Ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni/eitrunar-dreplos húðþekju, DRESS-heilkenni	
Stoðkerfi og bandvefur				
Verkir í útlim ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvagfæri				

Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvagefnis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda of litlu gegnflæði blóðs, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttthiti ^A , bjúgur í útlimum, skertur almennur styrkur og orka (þ.m.t. þreyta og þróttleysi)	Slappleikatilfinning (þ.m.t. lasleiki)	Staðbundinn bjúgur ^A		
Rannsóknaniðurstöður				
	Hækkað gildi LDH ^A , hækkað gildi lípasa ^A , hækkað gildi amýlasa ^A			
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), marmyndun, seyting úr sárum ^A		Sýndaræðagúlpur ^c		

- komu fram við fyrirbyggjandi meðferð við segareki í bláæðum hjá fullorðnum sjúklingum við valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið
 - mjög algengar hjá konum < 55 ára við meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareki í lungum
 - sjaldgæfar við fyrirbyggjandi meðferð gegn blóðsega af völdum æðakölkunar eftir brátt kransæðaheilkenni (eftir kransæðavíkkun)
- * Notast var við fyrirfram skilgreinda sértæka aðferð við skráningu aukaverkana í völdum III. stigs rannsóknum. Nýgengi aukaverkana jókst ekki og ekki varð vart við neinar nýjar aukaverkanir að lokinni greiningu á rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar Svriya getur notkun þess tengst auknum líkum á dulinni eða greinilegri blæðingu frá hvaða vef eða líffæri sem er, sem getur leitt til blóðleysis eftir blæðinguna. Merki, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. hætta á dauðsföllum) er mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis (sjá kafla 4.9 „Stjórnun blæðinga“). Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við

langtíma meðferð með rivaroxabani borið saman við meðferð með K vítamín hemlum. Því gæti verið gagnlegt að framkvæma rannsóknarstofupróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar, þyki slíkt viðeigandi. Blæðingarhætta getur verið aukin hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með ómeðhöndlaðan

alvarlegan slagæðaháþrýsting og/eða sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á stöðvun blæðingar (sjá kafla 4.4 „Blæðingarhætta“). Tíðablæðingar geta aukist og/eða lengst. Afleiðingar blæðingar geta komið fram sem þróttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti, mæði og óútskýrt lost. Í sumum tilfellum hafa komið fram einkenni blóðþurrðar í hjarta sem afleiðing blóðleysisins, eins og brjóstverkur eða hjartaöng.

Greint hefur verið frá þekktum vandamálum tengdum alvarlegri blæðingu eins og rýmisheilkenni og nýrnabilun, vegna of lítils gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Svarya. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki

Öryggismat hjá börnum og unglingum er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur II. stigs og einni III. stigs opinni rannsókn með virkum samburði hjá börnum frá fæðingu og að 18 ára aldri.

Öryggisniðurstöðurnar voru almennt svipaðar hvað varðar bæði rivaroxaban og sambera hjá ýmsum aldurshópum barna. Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar hjá þeim 412 börnum og unglingum sem fengu meðferð með rivaroxabani svipaðar og sást hjá fullorðnum og samræmi var milli undirhópa hvað varðar aldur, en matið var þó takmarkað vegna fárra sjúklunga.

Hjá börnum var oftast tilkynnt um höfuðverk (mjög algengar, 16,7%), hita (mjög algengar, 11,7%), blóðnasir (mjög algengar, 11,2%), uppköst (mjög algengar, 10,7%), hraðtakt (algengar, 1,5%), hækkun gallrauða (algengar, 1,5%) og hækkun tengds gallrauða (sjaldgæfar, 0,7%) samanborið við fullorðna. Eins og hjá fullorðnum var tilkynnt um asatíðir hjá 6,6% (algengar) unglingstúlkna sem höfðu fengið tíðir. Blóðflagnafæð var algeng (4,6%) í klínískum rannsóknum hjá börnum, eins og hjá fullorðnum eftir markaðssetningu. Aukaverkanir af völdum lyfja hjá börnum voru að mestu vægar eða í meðallagi slæmar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskammtana hjá fullorðnum, allt að 1.960 mg. Við ofskömmtnun á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til blæðingarvandamála eða annarra aukaverkana (sjá kaflann „Stjórnun blæðinga“). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um börn. Vegna takmarkaðs frásogs er gert ráð fyrir þakáhrifum og ofurmeðferðarskammtar af rivaroxabani, 50 mg eða hærri, hafi hámarksáhrif á meðalútsetningu í plasma og áhrifin aukist ekki frekar hjá fullorðnum, en engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um stærri skammta en meðferðarskammta hjá börnum. Sértekt mótefni sem snýr við lyfhrifum rivaroxabans (andexanet alfa) er fánlegt fyrir fullorðna en notkun þess hefur ekki verið staðfest fyrir börn (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrirandexanet alfa). Íhuga má gjöf lyfjakola til þess að draga úr frásogi ef ofskömmtnun rivaroxabans á sér stað.

Stjórnun blæðinga

Komi fram blæðingarvandamál hjá sjúklingi sem fær rivaroxaban skal seinka næstu rivaroxaban gjöf eða hætta meðferð eftir því sem við á. Helmingunartími rivaroxabans er um það bil 5 klst. til 13 klst. hjá fullorðnum. Helmingunartími sem áætlaður er hjá börnum með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf er styttri (sjá kafla 5.2). Meðferð skal vera einstaklingsbundin í samræmi við alvarleika og staðsetningu blæðingar. Viðeigandi meðferð við einkennum ætti að nota eins og við á, eins og þrýsting á blæðingarstað (t.d. við alvarlegum blóðnös), blæðingarstöðvun við skurðaðgerð með blæðingareftirliti, vökvagið og stuðning við blóðrás, blóðhlutagið (þjöppuð rauð blóðkorn eða ferskt frosið plasma, háð tengdu blóðleysi eða storkukvillum) eða blóðflögur.

Ef ekki tekst að stöðva blæðingu með fyrrgreindum aðferðum má íhuga gjöf annaðhvort sértæks lyfs (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla á virkni storkupáttar Xa og vinnur þannig gegn lyfhrifum rivaroxabans eða sérstakra forstorkupátta eins og próþrombín þáttabykkni (prothrombin complex concentrate, PCC), virkjaðs próþrombín þáttabykkni (activated prothrombin complex concentrate, APCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa (r-FVIIa). Hins vegar er mjög takmörkuð klínísk reynsla enn sem komið er af notkun þessara lyfja hjá fullorðnum og börnum á rivaroxaban meðferð.

Ráðleggingarnar byggjast líka á takmörkuðum forklinískum upplýsingum. Hugsanlega þarf að endurtaka gjöf raðbrigðastorkupátta VIIa og auka skammta smátt og smátt með tilliti til svörunar. Ef um mikla blæðingu er að ræða skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi á sviði storkutruflana, sé hann tiltækur (sjá kafla 5.1).

Prótaminsúlfat og K-vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun rivaroxabans. Takmörkuð reynsla er af tranexamic sýru og engin reynsla af aminócapróic sýru eða aprótíníni hjá fullorðnum sem fá rivaroxaban. Engin reynsla liggur fyrir af notkun þessara efna hjá börnum sem fá rivaroxaban. Það eru hvorki vísindaleg rök fyrir ávinningi né reynsla af notkun sem styðja gjöf blóðstorkulyfsins desmopressins í æð hjá einstaklingum á rivaroxaban meðferð. Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að nema það á brott með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC flokkur: B01AF01

Verkunarháttur

Rivaroxaban er mjög sértækur beinn hemill á storkupátt Xa, með aðgengi eftir inntöku.

Hömlun Xa þáttar truflar innra og ytra ferli í blóðstorkuferlinu, hamlar bæði þrombínmyndun og segamyndun. Rivaroxaban hamlar ekki þrombíni (virkjaður storkupáttur II) og ekki hefur verið sýnt fram á áhrif á blóðflögur.

Lyfhrif

Skammtaháð hömlun á virkni þáttar Xa kom í ljós hjá mönnum. Rivaroxaban hefur áhrif á próþrombín tíma (PT) á skammtaháðan hátt, með mikla fylgni við plasmabéttni (r gildi er 0,98) ef Neoplastin er notað til prófsins. Önnur prófunarefni myndu gefa aðrar niðurstöður. Lesa þarf af PT prófi eftir nokkrar sekúndur þar sem INR (International Normalized Ratio) er aðeins staðlað og viðurkennt fyrir kúmarín og má ekki nota fyrir önnur segavarnarlyf.

Hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban sem meðferð við segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum þessara kvilla voru 5/95 hundraðshlutarnir fyrir PT (Neoplastin) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna (þ.e. þegar áhrifin eru í hámarki) á bilinu 17 til 32 s fyrir 15 mg af rivaroxabani tvisvar á dag og á bilinu 15 til 30 s fyrir 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag. Við lágmarksstyrk (8 - 16 klst. eftir töflutöku) voru 5/95 hundraðshlutarnir á bilinu 14 til 24 s fyrir 15 mg tvisvar á dag og á bilinu 13 til 20 s fyrir 20 mg einu sinni á dag (18 - 30 klst. eftir töflutöku).

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem fengu rivaroxaban sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun, voru 5/95 hundraðshlutarnir fyrir PT (Neoplastin) 1 – 4 klst. eftir inntöku taflnanna (þ.e. þegar áhrifin eru í hámarki) á bilinu 14 til 40 s hjá sjúklingum sem fengu 20 mg skammta einu sinni á dag og á bilinu 10 til 50 s hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu 15 mg einu sinni á dag. Við lágmarksstyrk (16 - 36 klst. eftir töflutöku) voru 5/95 hundraðshlutarnir á bilinu 12 til 26 s hjá sjúklingum sem fengu 20 mg einu sinni á dag og á bilinu 12 til 26 s hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu 15 mg einu sinni á dag.

Í klínískri lyfjafræðirannsókn á viðsnúningi lyfhrifa rivaroxabans hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (n=22) var lagt mat á áhrif stakra skammta (50 a.e./kg) tveggja mismunandi gerða af próþrombín þáttabykkni (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkupáttir II, IX og

X) og 4-þátta PCC (storkuþættir II, VII, IX og X). 3-þátta PCC lækkaði meðalgildi í Neoplastin PT-prófi um u.þ.b. 1,0 sekúndu innan 30 mínútna, en með 4 þátta PCC lækkuðu gildin um u.þ.b.

3,5 sekúndur. 3-þátta PCC hafði hins vegar meiri og hraðari heildaráhrif til viðsnúnings breytinga á eigin þrombínmyndun líkamans en 4-þátta PCC (sjá kafla 4.9).

Virkjaður hlutatromboplastíntími (aPTT) og Heptest lengjast einnig, á skammtaháðan hátt, en hins vegar er ekki mælt með þeim til þess að meta lyfhrif rivaroxabans. Engin þörf er á eftirliti með storkugildum meðan á venjubundinni klínískri meðferð með rivaroxabani stendur. Sé hins vegar mælt með því klínískt er hægt að mæla rivaroxaban gildi með mælingu á virkni gegn storkuþætti Xa (sjá kafla 5.2).

Börn

PT- (neóplastín prófunarefni), aPTT-, og and-Xa-próf (með kvörðuðu megindarprófi) sýna mikla fylgni við plasmabéttni hjá börnum. Fylgni milli and-Xa og plasmabéttni er línuleg með hallatölu sem nálgast 1. Einstaklingsbundið misræmi getur komið fram með hærri eða lægri gildum and-Xa í samanburði við samsvarandi plasmabéttni. Engin þörf er á reglulegu eftirliti með storkubreytum meðan á klínískri meðferð stendur með rivaroxabani. Ef klínísk ábending er fyrir hendi er hins vegar hægt að mæla þéttni rivaroxabans með kvörðuðum and-Xa megindarprófum í mcg/l (sjá töflu 13 í kafla 5.2 hvað varðar breidd mældrar plasmabéttni rivaroxabans hjá börnum). Taka þarf tillit til lægri marka mælinga þegar Xa-prófið er notað til að mæla plasmabéttni rivaroxabans hjá börnum. Engin greinimörk hafa verið sett hvað varðar tilvik tengd verkun eða öryggi.

Klínísk verkun og öryggi

Fyrirbyggjandi notkun við heilaslagi og segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms. Gerð var klínísk áætlun fyrir rivaroxaban til að sýna virkni rivaroxabans sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms.

Í tvíblindu lykilrannsókninni ROCKET AF, voru 14.264 sjúklingar settir annaðhvort á rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín) eða stilltir inn á warfarín að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0). Miðgildistími í meðferð var 19 mánuður og heildar meðferðarlengd var allt að 41 mánuður.

34,9% sjúklinga fengu meðferð með acetylsalícýlsýru og 11,4% fengu meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki III, að meðtöldu amíódarón.

Rivaroxaban reyndist ekki síðra en warfarín við mat á fyrsta endapunkti rannsóknar sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun utan miðtaugakerfis. Í þeim hópi sem fékk meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol population on treatment) kom heilaslag eða segamyndun fyrir hjá 188 sjúklingum sem fengu rivaroxaban (1,71% á ári) og 241 sjúklingum sem fengu warfarín (2,16% á ári) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; $P < 0,001$ fyrir að meðferð með rivaroxaban sé ekki síðri). Meðal allra slemmbiradaðra sjúklinga sem rannsakaðir voru og ætlunin var að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (intention-to-treat) kom heilaslag eða segamyndun fyrir hjá 269 sjúklingum sem fengu rivaroxaban (2,12% á ári) og 306 sjúklingum sem fengu warfarín (2,42% á ári) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; $P < 0,001$ fyrir að meðferð með rivaroxaban sé ekki síðri; $P = 0,117$ fyrir að meðferð með rivaroxaban sé betri). Niðurstöður yfir aðra endapunkta rannsóknarinnar voru metnar út frá mikilvægi í meðferðaráætlun og eru sýndar í töflu 4.

Meðal sjúklinga sem fengu warfarín voru INR gildi innan lækningalegra marka (2,0 til 3,0) að meðaltali 55% tímans (miðgildi, 58%, fjórðungsgildi 43 til 71). Áhrif rivaroxaban breyttust ekki yfir miðjugildi TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 - 3,0) í jafn stórum fjórðungshlutum ($P = 0,74$ fyrir milliverkanir). Innan hæsta fjórðungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxaban borið saman við warfarín 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Tíðni mikilvægustu öryggisþátta (meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg) var svipuð fyrir báða meðferðarhópa (sjá töflu 5).

Tafla 4: Virkniniðurstöður úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Greining á virkni hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms í meðferðarhópi
-----------------	---

Meðferðar- skammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi) Tíðni (100 sjúklingaár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sjúklingaár)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi, um að meðferð sé betri
	Meðferðaráætlun	Meðferðaráætlun	Meðferðaráætlun
Heilaslag og segarek utan MTK	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Heilaslag, segarek utan MTK og dauði vegna æðaskemmda	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Heilaslag, segarek utan MTK, dauði vegna æðaskemmda og hjartaáfall	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Heilaslag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Segarek utan MTK	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Hjartaáfall	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tafla 5: Öryggisniðurstöður úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms ^{a)}		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrna- starfsemi) Tíðni (100 sjúklingaár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sjúklingaár)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi
Meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442

Meiriháttar blæðingar	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Dauði vegna blæðingar*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Hættulegar blæðingar í líffærum*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Innankúpublæðingar*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Lækkun hemóglóbíns*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Gjöf 2 eða fleiri eininga af einangruðum rauðum blóðfrumum eða heilblóði*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Dauði af hvaða ástæðu sem er	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Öryggisviðmiðunarfjöldi, á meðferð

* Marktækt tölugildi

Auk III. stigs ROCKET AF-rannsóknarinnar hefur verið gerð framskyggn og opin hóprannsókn án inngripa eftir markaðssetningu lyfsins, þar sem allir fengu sömu meðferð (XANTUS), og voru niðurstöður hennar metnar miðlægt, þ.m.t. segarekstilvik og meiriháttar blæðingar. 6.704 sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms voru teknir inn í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki utan miðtaugakerfisins undir eftirliti læknis (in clinical practice). Meðaltal CHADS2-stiga var 1,9 og meðaltal HAS-BLED-stiga var 2,0 í XANTUS-rannsókninni, borið saman við að CHADS2-stig voru 3,5 og HAS-BLED-stig 2,8 í ROCKET AF-rannsókninni. Meiriháttar blæðingar voru 2,1 fyrir hver 100 sjúklingaár. Banvænar blæðingar voru 0,2 fyrir hver 100 sjúklingaár og innankúpublæðingar voru 0,4 fyrir hver 100 sjúklingaár. Heilaslag og segarek utan miðtaugakerfisins voru 0,8 fyrir hver 100 sjúklingaár.

Þessar niðurstöður, sem fengnar voru undir eftirliti læknis, eru í samræmi við áður ákvarðað öryggisnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

Í rannsókn án inngripa, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, var rivaroxabani ávísað hjá yfir 162.000 sjúklingum frá fjórum löndum til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms. Tíðni tilvika af heilaslagi með blóðþurrð á hver 100 sjúklingaár var 0,70 (95% öryggismörk 0,44 – 1,13). Tíðni blæðinga sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar á hver 100 sjúklingaár var fyrir innankúpublæðingu 0,43 (95 % öryggismörk 0,31 – 0,59), fyrir blæðingu í meltingarvegi 1,04 (95% öryggismörk 0,65 – 1,66), fyrir blæðingu frá þvag- og kynfærum 0,41 (95% öryggismörk 0,31 – 0,53) og fyrir aðrar blæðingar 0,40 (95% öryggismörk 0,25 – 0,65).

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu

Framskyggn, slembiröðuð, opin, fjölsetra könnunarrannsókn með blinduðu mati á mælibreytum (X-VERT) var gerð hjá 1.504 sjúklingum (sem ýmist höfðu ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið formeðferð) með gáttatif án lokusjúkdóms (non-valvular atrial fibrillation, NVAf), sem áttu að gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu, til að bera saman getu rivaroxabans og sambærilegra

skammta af K-vítamín hemlum (slembiraðað í hlutföllunum 2:1) til að koma í veg fyrir tilvik hjarta- og æðakvilla. Notuð var rafvending/lyfjavending sem stýrt var með ómskoðun hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) (1 – 5 dagar af formeðferð) eða venjuleg rafvending/lyfjavending (a.m.k. þrjár vikur af formeðferð). Aðalmælibreyta fyrir virkni (öll tilvik heilaslags, skammvinnrar blóðþurrðar í heila, segareks utan miðtaugakerfisins, hjartaáföll og dauðsföll af völdum hjarta- og æðakvilla) kom fram hjá 5 (0,5%) sjúklingum í hópnum sem fékk rivaroxaban (n = 978) og 5 (1,0%) sjúklingum í hópnum sem fékk K-vítamín hemla (n = 492; hlutfallsleg áhætta 0,50; 95% öryggismörk 0,15-1,73; aðlagð þýði sem á að meðhöndla (modified ITT population)). Helsta mælibreyta fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar) kom fram hjá 6 (0,6%) sjúklingum í hópnum sem fékk rivaroxaban (n = 988) og 4 (0,8%) sjúklingum í hópnum sem fékk K-vítamín hemla (n = 499) (hlutfallsleg áhætta 0,76; 95% öryggismörk 0,21-2,67; þýði sem öryggi var metið hjá (safety population)). Þessi könnunarrannsókn sýndi svipaða virkni og öryggi í hópnum sem fengu rivaroxaban og K-vítamín hemla við rafvendingu/lyfjavendingu.

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets Slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn (PIONEER AF-PCI) var gerð hjá 2.124 sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gengust undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets vegna frumkominnar æðakölkunar, til að bera saman öryggi við tvenns konar meðferð með rivaroxabani og eina meðferð með K-vítamín hemli (VKA). Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá meðferð í alls 12 mánuði. Sjúklingar með sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast voru útilokaðir. Hópur 1 fékk 15 mg af rivaroxabani einu sinni á dag (10 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins 30-49 ml/mín) ásamt P2Y12 hemli. Hópur 2 fékk 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar sinnum á dag ásamt DAPT (dual antiplatelet therapy), þ.e. 75 mg af klópídógreli [eða öðrum P2Y12 hemli] ásamt litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru í 1, 6 eða 12 mánuði, fylgt eftir með 15 mg af rivaroxabani (eða 10 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins 30-49 ml/mín) einu sinni á dag ásamt litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru. Hópur 3 fékk aðlagða skammta af VKA ásamt DAPT í 1, 6 eða 12 mánuði, fylgt eftir með aðlöguðum skömmtum af VKA ásamt litlum, skömmtum af asetýlsalisýlsýru.

Aðalendapunktur varðandi öryggi, klínískt mikilvægar blæðingar, kom fyrir hjá 109 sjúklingum í hópi 1 (15,7%), 117 sjúklingum í hópi 2 (16,6%) og 167 sjúklingum í hópi 3 (24,0%) (áhættuhlutfall 0,59; 95% öryggismörk; 0,47-0,76; $p < 0,001$ og 0,63; 95% öryggismörk 0,50-0,80; $p < 0,001$, í þeirri röð). Viðbótarendapunktur (samsettur úr hjarta- og æðatilvikum, dauða af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartadrepum og heilaslagi) kom fyrir hjá 41 sjúklingi í hópi 1 (5,9%), 36 sjúklingum í hópi 2 (5,1%) og 36 sjúklingum í hópi 3 (5,2%). Báðar meðferðir með rivaroxabani sýndu marktæka fækkun klínískt mikilvægra blæðinga borið saman við meðferð með VKA hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gengust undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets. Aðalmarkmið PIONEER AF-PCI rannsóknarinnar var að meta öryggi. Gögn um verkun (þ.m.t. um segarek) hjá þessum sjúklingahópi eru takmörkuð.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum

Klínískar rannsóknir á rivaroxabani voru hannaðar til að sýna virkni rivaroxabans í upphaflegri meðferð og framhaldsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum þessara kvilla.

Meira en 12.800 sjúklingar voru rannsakaðir í fjórum slembuðum tvíblindum III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), auk þess sem gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og Einstein PE rannsóknunum. Heildar meðferðarlengd í öllum rannsóknunum var allt að 21 mánuður.

Í Einstein DVT rannsókninni voru 3.449 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum skoðaðir með tilliti til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og fyrirbyggjandi meðferðar gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (sjúklingar sem sýndu einkenni um segarek í lungum voru útilokaðir frá rannsókninni). Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Fyrstu 3 vikur meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í Einstein PE rannsókninni var meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum rannsökuð hjá 4.832 sjúklingum með brátt segarek í lungum. Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Í upphafi meðferðar við bráðu segareki í lungum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag í 3 vikur. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í bæði Einstein DVT og Einstein PE rannsóknunum fólst samanburðarmeðferð í exoxaparin sem gefið var a.m.k. í 5 daga ásamt K vítamín hemli þar til PT/INR var á meðferðarbili ($\square$ 2,0).

Meðferð hélt áfram með K vítamín hemli og skammtar voru aðlagðir til að halda PT/INR gildum innan meðferðargilda upp á 2,0 til 3,0.

Í Einstein Extension rannsókninni voru 1.197 sjúklingar með segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum. Meðferðarlengdin var 6 eða 12 mánuðir til viðbótar hjá sjúklingum sem höfðu þegar lokið 6 til 12 mánaða meðferð við bláæðasegareki háð klínísku mati rannsakanda. 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag var borið saman við lyfleysu.

Einstein DVT, PE og Extension rannsóknirnar notuðu sömu fyrir fram ákvarðaða fyrsta (primary) og annan (secondary) meginendapunkt m.t.t. verkunar lyfsins. Fyrsti endapunktur var einkenni um endurkomna segamyndun, skilgreindur sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænt eða ekki banvænt lungnasegarek. Annar meginendapunktur var skilgreindur sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum, segarek í lunga sem ekki er banvænt og dauði af einhverjum ástæðum.

Í Einstein Choice rannsókninni voru 3.396 sjúklingar með staðfesta segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða segarek í lungum með einkennum sem luku 6-12 mánaða blóðþynningarmeðferð, skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við banvænu segareki í lunga eða endurkominni segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lunga með einkennum, sem ekki voru banvæn. Sjúklingar með ábendingu fyrir áframhaldandi meðferð með segavarnarlyfjum í meðferðarskömmum voru útilokaðir frá rannsókninni. Meðferðarlengdin var allt að 12 mánuðir samkvæmt einstaklingsbundnum slembiröðunardegi (miðgildi: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag og rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag var borið saman við 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag.

Fyrsti endapunktur var einkenni um endurkomna segamyndun skilgreind sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænt eða ekki banvænt lungnasegarek.

Í Einstein DVT rannsókninni (sjá töflu 6) kom fram að rivaroxaban var ekki síðra en enoxaparin/VKA við fyrsta endapunkt ($p < 0,0001$ (próf á hvort sé ekki síðra); áhættuhlutfall 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (próf á hvort sé betra)). Greint var frá fyrir fram skilgreindum klínískum ávinningi (fyrsti endapunktur auk meiriháttar blæðingar) með áhættuhlutfall 0,67 (95% CI: 0,47 – 0,95), tölugildi $p=0,027$) þar sem rivaroxaban kom betur út. INR gildi voru innan lækningalegra marka að meðaltali 60,3% tímans fyrir meðal meðferðartíma sem var 189 dagar og 55,4% af tímanum fyrir

hópin sem áætlað var að meðhöndla í 3 mánuði, 60,1% af tímanum fyrir hópin sem áætlað var að meðhöndla í 6 mánuði og 62,8% af tímanum fyrir hópin sem áætlað var að meðhöndla í 12 mánuði. Í enoxaparin/VKA hópnum voru ekki skýr tengsl á milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 – 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($P=0,932$ fyrir milliverkanir). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Mat á öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) svo og mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá báðum meðferðarhópum.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III. stigs rannsókninni Einstein DVT

Rannsóknarhópur	3.449 sjúklingar með einkenni um bráða segamyndun í djúplægum bláæðum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.718
Einkenni um endurkomna segamyndun *	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Einkenni um endurkomnið segarek í lungum	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 (0,1%)	0
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Meiriháttar blæðingar	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0);
áhættuhlutfall: 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (betra)

Í Einstein PE rannsókninni (sjá töflu 7) var sýnt fram á að rivaroxaban hafði ekki síðri áhrif á meginendapunkt en enoxaparin/VKA ($p=0,0026$ (tölfræðilegt jafngildi); áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 – 1,684)). Áhættuhlutfall fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit) (fundinn með greiningu á meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,849 (95% öryggismörk: 0,633 – 1,139), nafngildi p (nominal p -value) var 0,275). INR-gildi voru að meðaltali innan lækningalegra marka 63% þess tíma sem meðferð stóð, sem var að meðaltali 215 dagar (57% í 3 mánaða meðferðarhópnum, 62% í 6 mánaða hópnum og 65% í 12 mánaða hópnum). Í hópnum sem fékk enoxaparin/VKA voru engin skýr tengsl milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 – 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($p=0,082$ fyrir milliverkun). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,642 (95% öryggismörk: 0,277 – 1,484).

Tíðni aðalmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru miklar) var lítillega lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (10,3% (249/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Tíðni viðbótarmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar) var lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (1,1% (26/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (2,2% (52/2405)) og var áhættuhlutfallið 0,493 (95% öryggismörk: 0,308 – 0,789).

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III. stigs rannsókninni Einstein PE

Rannsóknarhópur	4.832 sjúklingar með einkenni um brátt segarek í lungum
-----------------	---

Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.413
Einkenni um endurkomna segamyndun *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	0	2 (<0,1%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Meiriháttar blæðingar	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0026$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0);
áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 – 1,684)

Gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og PE rannsóknunum (sjá töflu 8).

Tafla 8: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr greiningu á samsöfnuðum Niðurstöðum úr III. stigs rannsóknunum Einstein DVT og Einstein PE

Rannsóknarhópur	8.281 sjúklingur með einkenni um bráða segamyndun í djúplægum bláæðum eða brátt segarek í lungum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.131
Einkenni um endurkomna segamyndun *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Meiriháttar blæðingar	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 1,75);
áhættuhlutfall: 0,886 (0,661 – 1,186)

Áhættuhlutfall fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit), fundinn með greiningu á samsöfnuðum niðurstöðum (meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,771 ((95% öryggismörk: 0,614 – 0,967), nafngildi p (nominal p-value) var 0,0244).

Í Einstein Extension rannsókninni (sjá töflu 9) var rivaroxaban betra en lyfleysa þegar virkni var metin í fyrsta og öðrum endapunkti. Hvað varðar öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) voru fleiri tilvik hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu, þó munurinn væri ekki marktækur. Hvað varðar mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) var tíðnin hærri hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu.

Tafla 9: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Extension

Rannsóknarhópur	1.197 sjúklingar héldu áfram meðferð og fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun	
Meðferðarskammtur og meðferðarlengd	Rivaroxaban ^{a)} 6 eða 12 mánuðir N=602	Lyfleysa 6 eða 12 mánuðir N=594
Einkenni um endurkomna segamyndun *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Meiriháttar blæðingar	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag

* p < 0,0001 (betra), áhættuhlutfall: 0,185 (0,087 – 0,393)

Í Einstein Choise rannsókninni (sjá töflu 10) voru bæði rivaroxaban 20 mg og 10 mg betri en 100 mg af asetýlsalisýlsýru hvað varðar meginniðurstöður varðandi virkni. Öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg og 10 mg einu sinni á dag samanborið við 100 mg af asetýlsalisýlsýru.

Tafla 10: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Choice

Rannsóknarhópur	3.396 sjúklingar héldu áfram fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun í bláæðum		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag N=1.107	Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag N=1.127	ASA 100 mg einu sinni á dag N=1.131
Miðgildi meðferðarlengdar [fjórðungsgildi]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Einkenni um endurkomna segamyndun í bláæðum	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)

Einkenni um endurkomið segarek í lungum	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun, hjartadrep, heilaslag eða segamyndun utan miðtaugakerfis	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Meiriháttar blæðingar	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun eða meiriháttar blæðing (hreinn klínískur ávinningur)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nafngildi)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nafngildi)

Auk III. stigs EINSTEIN-rannsóknarinnar hefur verið gerð framskyggn og opin hóprannsókn án inngripa (XALIA), og voru niðurstöður hennar metnar miðlægt, þ.m.t. endurtekið segarek í bláæðum, meiriháttar blæðingar og dauðsföll. 5.142 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum voru teknir inn í rannsókn á langtímaöryggi rivaroxabans, samanborið við hefðbundna segavarnarmedferð undir eftirliti læknis. Tíðni meiriháttar blæðinga var 0,7%, tíðni endurtekens segareks í bláæðum var 1,4% og tíðni dauðsfalla af öllum orsökum var 0,5%. Munur var á eiginleikum og ástandi sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar, þ.m.t. aldur, krabbamein og skerðing á nýrnastarfsemi. Fyrirfram ákveðin greining, lagskipt eftir kvarðaðri tilhneigingu (propensity score), var notuð til að leiðrétta fyrir mældum mismun við upphaf rannsóknarinnar, en þrátt fyrir það gætu truflandi (confounding) þættir haft áhrif á niðurstöðurnar. Aðlagð áhættuhlutfall fyrir samanburð á rivaroxabani og hefðbundinni meðferð við meiriháttar blæðingum var 0,77 (95% öryggismörk 0,40–1,50), fyrir endurtekið segarek í bláæðum 0,91 (95% öryggismörk 0,54–1,54) og fyrir dauðsföll af öllum orsökum 0,51 (95% öryggismörk 0,24–1,07). Þessar niðurstöður, sem fengnar voru undir eftirliti læknis, eru í samræmi við áður ákvarðað öryggissnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

Í rannsókn án inngripa, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, var rivaroxabani ávísað til meðferðar við eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá yfir 40.000 sjúklingum, án sögu um krabbamein, frá fjórum löndum. Tíðni tilvika á hver 100 sjúklingaár af segareki í bláæðum/segareki með einkennum/klínískt sýnilegt sem leiddu til

innlagnar á sjúkrahús var á bilinu 0,64 (95% öryggismörk 0,40 – 0,97) í Bretlandi til 2,30 (95% öryggismörk 2,11 – 2,51) í Þýskalandi. Tíðni blæðinga sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar á hver 100 sjúklingaár var fyrir innankúpublæðingu 0,31 (95 % öryggismörk 0,23 – 0,42), fyrir blæðingu í meltingarvegi 0,89 (95% öryggismörk 0,67 – 1,17), fyrir blæðingu frá þvag- og kynfærum 0,44 (95% öryggismörk 0,26 – 0,74) og fyrir aðrar blæðingar 0,41 (95% öryggismörk 0,31 – 0,54).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum

Alls voru 727 börn með staðfest brátt bláæðasegarek rannsökuð í 6 opnum fjölsetra rannsóknum á börnum, en þar af fengu 528 rivaroxaban. Skömmun aðlöguð líkamsþyngd hjá sjúklingum frá fæðingu að 18 ára aldri olli svipaðri útsetningu fyrir rivaroxabani og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samkvæmt staðfestingu í III. stigs rannsókninni (sjá kafla 5.2).

EINSTEIN Junior III. stigs rannsóknin var slembiröðuð, opin, fjölsetra klínísk rannsókn með virkum samanburði hjá 500 börnum (frá fæðingu til < 18 ára) með staðfest brátt bláæðasegarek. Í rannsókninni voru 276 börn á aldrinum 12 til < 18 ára, 101 barn var á aldrinum 6 til < 12 ára, 69 börn voru á aldrinum 2 til < 6 ára og 54 börn voru á aldrinum < 2 ára.

Gerð bláæðasegareks var ýmist flokkuð sem bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg (CVC-VTE; 90/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 37/165 sjúklingar í samanburðarhópnum), segamyndun í bláæðastokki heila (CVST; 74/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 43/165 sjúklingar í samanburðarhópnum) eða allar aðrar gerðir þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum (bláæðasegarek af annarri gerð en í tengslum við miðlægan æðalegg; 171/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 85/165 sjúklingar í samanburðarhópnum). Algengasta gerð segamyndunar hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára var bláæðasegarek af annarri gerð en í tengslum við miðlægan æðalegg, sem kom fram hjá 211 (76,4%); hjá börnum á aldrinum 6 til < 12 ára og á aldrinum 2 til < 6 ára kom segamyndun í bláæðastokki heila fram hjá 48 (47,5%) og 35 (50,7%), í þessari röð; og hjá börnum á aldrinum < 2 ára kom bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg fram hjá 37 (68,5%). Engin börn <6 mánaða með segamyndun í bláæðastokki heila voru í hópnum sem fékk rivaroxaban. Tuttugu og tveir af sjúklingunum með segamyndun í bláæðastokki heila voru með sýkingu í miðtaugakerfi (13 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban og 9 sjúklingar í samanburðarhópnum).

Bláæðasegarek stafaði af viðvarandi, skammvinnnum eða bæði viðvarandi og skammvinnnum áhættuþáttum hjá 438 (87,6%) börnum.

Sjúklingar fengu fyrst meðferð með meðferðarskömmum af UFH, LMWH eða fondaparínuxi í a.m.k. 5 daga og þeim var slembirætt 2:1 til að fá skammta sem aðlagðir voru líkamsþyngd af annað hvort rivaroxabani eða lyfi úr flokki sambera (heparín, K-vítamín hemlar) á 3 mánaða megin meðferðartímabili rannsóknarinnar (1 mánuður hjá börnum < 2 ára með bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg). Í lok megin meðferðartímabils rannsóknarinnar var myndgreining sem einnig var framkvæmd í upphafi endurtekin ef klínískur möguleiki var á því. Hægt var að stöðva meðferð á þessum tímum eða halda henni áfram í allt að 12 mánuði ef rannsakandi ákvað slíkt (hjá börnum < 2 ára með bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg í allt að 3 mánuði).

Aðalútkoma varðandi verkun var endurtekið bláæðasegarek með einkennum. Aðalútkoma varðandi öryggi var samsetning mikillar blæðingar og blæðingar sem var ekki mikil en hafði klíniska þýðingu. Allar útkomur varðandi verkun og öryggi voru metnar miðlægt af óháðri nefnd sem var blinduð hvað varðar skiptingu meðferðar. Niðurstöður varðandi verkun og öryggi er að finna í töflum 11 og 12 hér að neðan.

Vart varð við endurtekið bláæðasegarek hjá 4 af 335 sjúklingum í rivaroxaban hópnum og hjá 5 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Tilkynnt var um samsetningu mikillar blæðingar og

blæðingar sem var ekki mikil en hafði klíniska þýðingu hjá 10 af 329 sjúklingum (3%) sem fengu meðferð með rivaroxabani og hjá 3 af 162 sjúklingum (1,9%) sem fengu sambera. Tilkynnt var um hreinan klínískan ávinning (endurtekið bláæðasegarek með einkennum og atvik með mikilli blæðingu) hjá 4 af 335 sjúklingum í rivaroxaban hópnum og hjá 7 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Álag af völdum sega gekk til baka samkvæmt endurtekinni myndgreiningu hjá 128 af 335 sjúklingum sem fengu meðferð með rivaroxabani og hjá 43 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Þessar niðurstöður voru yfirleitt svipaðar hjá öllum aldurshópum. Í hópnum sem fékk rivaroxaban voru 119 börn (36,2%) með blæðingar sem komu fram við meðferð og í samanburðarhópnum voru 45 börn (27,8%) með blæðingar sem komu fram við meðferð.

Tafla 11: Verkunarniðurstöður í lok megin meðferðartímabilsins

Atvik	Rivaroxaban N=335*	Samberi N=165*
Endurtekið bláæðasegarek (aðalútkoma varðandi verkun)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2% - 6,6%)
Samsetning: endurtekið bláæðasegarek með einkennum + versnun án einkenna við endurtekna myndgreiningu	5 (1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6% – 7,6%)
Samsetning: endurtekið bláæðasegarek með einkennum + versnun án einkenna + engin breyting kom fram við endurtekna myndgreiningu	21 (6,3%; 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3% – 17,4%)
Einkenni gengu til baka samkvæmt endurtekinni myndgreiningu	128 (38,2%; 95% CI 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8% - 33,0%)
Samsetning: endurtekið bláæðasegarek með einkennum + mikil blæðing (hreinn klínískur ávinningur)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0% - 8,4%)
Segarek í lungum, ýmist banvænt eða ekki	1 (0,3%; 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0% – 3,1%)

*Heildargreiningarþýði = öll börn sem var slembiraðað

Tafla 12: Öryggisniðurstöður í lok megin meðferðartímabilsins

	Rivaroxaban N=329*	Samberi N=162*
Samsetning: mikil blæðing + blæðing sem var ekki mikil en hafði klíniska þýðingu (aðalútkoma varðandi öryggi)	10 (3,0%; 95% CI 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5% - 5,3%)
Mikil blæðing	0 (0,0%; 95% CI 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2% - 4,3%)
Hvers kyns blæðing sem kom fram við meðferðina	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*Öryggisgreiningarþýði = öll börn sem var slembiraðað og fengu a.m.k. 1 skammt af rannsóknarlyfi

Upplýsingar varðandi verkun og öryggi rivaroxabans voru að miklu leyti svipaðar hjá börnum með

bláæðasegarek og hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláæðum/segarek í lungum, en hlutfall sjúklinga með hvers kyns blæðingu var hærra hjá börnum með bláæðasegarek en hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláæðum/segarek í lungum.

Sjúklingar með há-áhættu, þriggja mælinga jákvætt andfosfólípíð heilkenni

Í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn, sem kostuð var af rannsakandanum, með blinduðu mati á endapunkti, var rivaroxaban borið saman við warfarin hjá sjúklingum með sögu um segamyndun, greindir með andföslólípíð heilkenni og í mikilli hættu á segareki (jákvæð mæling fyrir öll þrjú andföslólípíð prófin: andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum, og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum). Rannsóknin var stöðvuð fyrr en ætlað var eftir innskráningu 120 sjúklinga vegna óhóflegs fjölda tilvika hjá sjúklingum í rivaroxaban arminum. Meðalgildi eftirfylgni var 569 dagar. 59 sjúklingum var slembiraðað til að fá 20 mg rivaroxaban (15 mg handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) <50 ml/mín.) og 61 til að fá warfarin (INR 2,0-3,0). Segarek kom fram hjá 12% sjúklinga sem var slembiraðað til að fá rivaroxaban (4 fengu heillaslag með blóðþurrð og 3 hjartadrep). Ekkert tilvik var tilkynnt fyrir sjúklinga sem var slembiraðað til að fá warfarin. Meiriháttar blæðing kom fram hjá 4 sjúklingum (7%) í rivaroxaban hópnum og 2 sjúklingum (3%) í warfarin hópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hafur fallið frá kröfum um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Svarya hjá öllum undirhópum barna vegna fyrirbyggjandi aðgerða við segarekstilfellum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á upplýsingum sem fengnar voru hjá fullorðnum.

Rivaroxaban frásogast hratt og nær hámarkspéttni (C_{max}) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna.

Frásög rivaroxabans um munn er næstum því algjört og aðgengi um munn er hátt (80 – 100%) fyrir 2,5 mg og 10 mg töflur, hvort sem sjúklingur er fastandi eða ekki. Samhliða fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né C_{max} eftir 2,5 mg og 10 mg skammt.

Vegna minna frásogs var aðgengi um munn við föstu ákvarðað 66% fyrir 20 mg töflur. Þegar rivaroxaban 20 mg töflur voru teknar inn ásamt fæðu jókst meðal AUC um 39% samanborið við töfluinntöku við fastandi aðstæður, sem bendir til að frásög sé nánast algjört og aðgengi um munn sé hátt. Rivaroxaban 15 mg og 20 mg á að taka með fæðu (sjá kafla 4.2).

Við föstu eru lyfjahvörf rivaroxabans nokkurn veginn línuleg upp að u.þ.b. 15 mg skömmtum einu sinni á sólarhring. Sé fæðu neytt koma áhrif rivaroxabans 10 mg, 15 mg og 20 mg fram í hlutfalli við skammtastærð. Við stærri skammta minnkar aðgengi rivaroxabans vegna frásogs sem takmarkast af leysni og hraði frásogs minnkar með auknum skammti.

Breytileiki lyfjahvarfa rivaroxabans er í meðallagi og breytileiki milli einstaklinga (CV%) er á bilinu 30% til 40%.

Frásög rivaroxabans fer eftir því hvar í meltingarveginum það er losað. Ef rivaroxaban kynni er losað í efri hluta smáþarma (proximal small intestine) er AUC 29% minna og C_{max} 56% minna en ef töflur eru teknar. Útsetning minnkar enn frekar ef rivaroxaban er losað í neðri hluta smáþarma (distal small intestine) eða risristli (ascending colon). Því á að forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal), þar sem það getur leitt til minnkaðs frásogs og tengdrar útsetningar fyrir rivaroxabani. Sýnt var fram á jafngildi munndreififlagna samanborið við töfluna við 10 mg skammt á fastandi maga, sem og fyrir 20 mg skammtinn við mat.

Börn

Börn fengu rivaroxaban sem töflu eða mixtúru, dreifu meðan á fæðugjöf eða neyslu matar stóð eða stuttu eftir það, ásamt venjulegu magni af vökva til að tryggja örugga skömmtun fyrir börn.

Rivaroxaban frásogast vel eftir inntöku í formi töflu eða mixtúrukyrnis, dreifu hjá börnum rétt eins og hjá fullorðnum. Ekki sást munur á frásogshraða eða umfangi frásogs þegar notast var við töflur annars vegar eða mixtúrukyrni, dreifu hins vegar. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf eftir gjöf í bláæð hjá börnum og því er ekki vitað um nýtingu rivaroxabans hjá börnum. Vart varð við lækun á afstæðu aðgengi við aukningu skammta (í mg/kg líkamsþyngdar), sem gefur til kynna að frásög stærri skammta sé takmarkað jafnvel þegar þeir eru teknir með mat.

Taka skal rivaroxaban 15 mg töflur með fæðugjöf eða með mat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá fullorðnum er mikil, u.þ.b. 92% til 95% og er albúmín í sermi aðalbindipróteinið. Dreifingarrúmmál er í meðallagi, Vss u.þ.b. 50 lítrar.

Börn

In vitro gögn benda ekki til þess að neinn munur sem skiptir máli sé á próteinbindingu rivaroxabans í plasma hjá börnum þvert á mismunandi aldurshópa eða borið saman við fullorðna. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf eftir gjöf rivaroxabans í bláæð hjá börnum. Vss gildi sem metið er með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf hjá börnum (aldursbil 0 til < 18 ár) eftir inntöku rivaroxabans er háð líkamsþyngd og hægt er að lýsa því með hlutfallsvexti (allometric function) með að meðaltali 113 l fyrir einstakling með líkamsþyngd sem nemur 82,8 kg.

Umbrot og brotthvarf

Af gefnum rivaroxaban skammti hjá fullorðnum brotna u.þ.b. 2/3 niður og útskilst helmingur þess um nýru og hinn helmingurinn með hægðum. Síðasti þriðjungurinn af gefnum skammti skilst út um nýru sem óbreytt virkt efni í þvagi, aðallega með virkri nýrnaseytingu.

Rivaroxaban umbrotnar eftir CYP3A4, CYP2J2 og CYP- óháðum ferlum. Oxun morfólínonþáttarins og vatnsrof amíðtengjanna eru helstu lífrænu umbrotin. Samkvæmt in vitro rannsóknum er rivaroxaban hvarfefni flutningspróteinsins P-gp (P-glýkópróteins) og Bcrp (breast cancer resistance protein).

Óbreytt rivaroxaban er mikilvægasta efnið í plasma hjá mönnum, engin mikilvæg eða virk umbrotsefni í blóði eru til staðar. Með úthreinsun um 10 l/klst. er rivaroxaban skilgreint sem lyf með litla úthreinsun. Eftir gjöf 1 mg skammts í bláæð er helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 4,5 klst. Eftir inntöku takmarkast brotthvarf af frásogshraða. Brotthvarf rivaroxabans úr plasma á sér stað með endanlegum helmingunartíma 5 til 9 klst. hjá ungum einstaklingum og með endanlegum helmingunartíma 11 til 13 klst. hjá öldruðum.

Börn

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um umbrot hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi lyfjahvörf eftir gjöf rivaroxabans í bláæð hjá börnum. Áætluð úthreinsun samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahvörf hjá börnum (aldursbil 0 til < 18 ár) eftir inntöku rivaroxabans er háð líkamsþyngd og hægt er að lýsa henni með hlutfallsvexti (allometric function) með að meðaltali 8 l/klst. fyrir einstakling með líkamsþyngdina 82,8 kg. Margfeldismeðaltalsgildi fyrir helmingunartíma í blóði (t_{1/2}) samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahvörf lækka með lægri aldri og eru á bilinu 4,2 klst. hjá unglingum til u.þ.b. 3 klst. hjá börnum á aldrinum 2-12 ára og niður í 1,9 klst. hjá börnum á aldrinum 0,5-< 2 ára og 1,6 klst. hjá börnum yngri en 0,5 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum eða lyfhrifum milli fullorðinna kvenkyns og karlkyns sjúklinga. Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá drengjum og stúlkum.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar höfðu hærri plasmabéttni en yngri sjúklingar, með AUC gildi að meðaltali um það bil 1,5 falt herra, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent total clearance) og nýrnaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum.

Mismunandi þyngdarflokkar

Áhrif líkamsþyngdar á plasmabéttni rivaroxabans, þ.e. þess að sjúklingar væru mjög léttir eða mjög þungir (< 50 kg eða > 120 kg) voru væg (innan við 25%) hjá fullorðnum. Engin þörf er á aðlögun skammta.

Skömmtun rivaroxabans hjá börnum er byggð á líkamsþyngd. Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á áhrif van- eða ofþyngdar á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá börnum.

Mismunur milli kynþátta

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram hjá fullorðnum á milli hvítra, svartra, rómanskra, japanskra og kínverskra sjúklinga með tilliti til lyfjahvarfa og lyfhrifa rivaroxabans. Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá japönskum eða kínverskum börnum eða asískum börnum frá öðrum löndum en Japan og Kína, samanborið við heildarþýði barna.

Skert lifrarstarfsemi

Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh A) sýndu aðeins minniháttar breytingar á lyfjahvörfum (að meðaltali 1,2 falda aukningu á AUC), næstum sambærilega við heilbrigðan samanburðarhóp. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh B), varð marktæk aukning á meðalgildi AUC rivaroxabans eða 2,3 föld aukning samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. AUC óbundins lyfs jókst 2,6 falt. Nýrnaútskilnaður rivaroxabans hjá þessum sjúklingum hafði einnig minnkað, svipað og hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Hömlun á virkni Xa jókst 2,6 falt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða og PT lengdist á sama hátt 2,1 falt. Sjúklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi voru næmari fyrir rivaroxabani sem varð til þess að halli PK/PD varð meiri á PT-þéttniferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Aukning varð á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá fullorðnum sem samsvaraði skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínín úthreinsun. Hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín.) og verulega (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi var plasmabéttni rivaroxabans (AUC) 1,4 falt, 1,5 falt og 1,6 falt aukin í hverju tilviki fyrir sig. Samsvarandi aukning á lyfhrifum var meira áberandi. Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerta nýrnastarfsemi var heildarhömlun á virkni storkuþáttar Xa aukin 1,5 falt 1,9 falt og 2,0 falt í hverju tilviki fyrir sig, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. PT lenging var á sama hátt aukin 1,3 falt, 2,2 falt og 2,4 falt í hverju tilviki fyrir sig. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.

Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja það með skilun.

Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. Gæta skal varúðar við notkun rivaroxabans hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn 1 árs eða eldri með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²).

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum

Hjá sjúklingum sem fengu 20 mg rivaroxaban einu sinni á dag sem meðferð við bráðu djúpláðasegareki var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) 2 – 4 klst. eftir skammt 215 (22 - 535) mikróg/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 32 (6 - 239) mikróg/l (gróflega áætlaður hámarks- og lágmarksstyrkur yfir skammtabilið).

Hjá börnum með brátt bláðasegarek sem fengu rivaroxaban aðlagð þyngd sem olli svipaðri útsetningu og hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláðum sem fengu 20 mg skammt einu

sinni á dag, var margfeldismeðaltalsþéttni (90% bil) við sýnatöku nokkurn veginn hámarks- og lágmarksþéttni yfir skammtabilið eins og sjá má í samtantekt í töflu 13.

Tafla 13: Tölfræðisamantekt (margfeldismeðaltal (90% bil)) á plasmabéttni rivaroxabans við jafnvægi (míkróg/l), eftir skammtaáætlun og aldri

Skammtabil								
Einu sinni á dag	N	12 -<18 ára	N	6 -<12 ára				
2,5-4 klst. síðar	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 klst. síðar	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Tvisvar á dag	N	6 -<12 ára	N	2 -<6 ára	N	0,5 -<2 ára		
2,5-4 klst. síðar	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	Ekki reiknað		
10-16 klst. síðar	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (ekki reiknað - ekki reiknað)		
Þrisvar á dag	N	2 -<6 ára	N	Fæðing -<2 ára	N	0,5 -<2 ára	N	Fæðing -<0,5 ára
0,5-3 klst. síðar	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 klst. síðar	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)

Gildum undir lægri mörkum mælinga (LLOQ) var skipt út fyrir 1/2 LLOQ við tölfræðiútreikning (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Lyfjahvörf/lyfhrif

Lyfjahvarfa/lyfhrifa (PK/PD) sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og nokkurra PD endapunkta (hömlun á Xa, PT, aPTT, Heptest) hefur verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (5 - 30 mg tvisvar á dag). Sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og virkni Xa er best lýst með Emax líkani. Niðurstöðum fyrir PT er yfirleitt betur lýst með línulegum skurðpunkti (líkani). Hallinn er töluvert mismunandi og fer eftir prófefni PT. Þegar Neoplastin PT var notað var upphafsgildi PT u.þ.b. 13 s og hallinn í kringum 3 til 4 s/(100 míkróg/l). Niðurstöður PK/PD greiningar í II. og III. stigs rannsóknum var í samræmi við niðurstöður sem fengust hjá heilbrigðum einstaklingum.

Börn

Upplýsingar um öryggi og verkun liggja ekki fyrir hvað varðar ábendinguna fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms, hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungvíði.

Þau áhrif sem komu í ljós í rannsóknum á eiturverkanir eftir endurtekna skammta voru aðallega vegna aukinna lyfhrifa rivaroxabans. Hjá rottum sást aukin plasmabéttni IgG og IgA við útsetningu sem hefur klínísku þýðingu.

Engin sjáanleg áhrif voru á frjósemi karlkyns- eða kvenkyns rotta. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eituráhrif á æxlun sem tengist lyfjafræðilegri verkun rivaroxabans (t.d. blæðingar). Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (missir fangs eftir hreiðrun (post-implantation loss), seinkuð

beinmyndun/áframhaldandi beinmyndun, fjöldi ljósra bletta í lifur) og aukin tíðni algengra fæðingargalla, sem og breytingar á fylgju komu í ljós við plasmabéttni sem hefur klíniska þýðingu. Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu kom minni lífvænleiki í ljós hjá afkvæmum eftir skammta sem höfðu eitúráhrif á móður.

Rivaroxaban var prófað hjá rottuungum sem allt að 3 mánaða meðferð sem hófst á 4. degi eftir got og sást aukning á blæðingum í heila (periinsular haemorrhage) sem ekki tengdist skammtastærð. Engin merki komu fram um sértækar eitúrverkanir á markklíffæri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Póvídón K30
Macrogolglýseról hýdroxýstearat
Natríumlárylsúlfat
Súkralósi
Maltódestrín
Rautt járnnoxíð
Píparmyntubragðefni
Trietýlsítrat
Glýseról

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið á að geyma í upprunalegum umbúðum og ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hver munndreififlaga er pökkuð í 4 ply lagskiptar pakkningar (þ.e. pappír/PET/ál/PE-skammtapoka)

Pakkningastærðir

10 munndreififlögur
30 munndreififlögur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. HEITI LYFS

Svariya 20 mg munndreififlögur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver munndreififlaga inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munndreififlaga inniheldur 0,250 mg af makrógólglyserólhýdroxýsterati, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munndreififlaga

Ljósrauð, rétthyrnd, þunn flaga sem leysist upp í munni. Hver flaga er um það bil 20 x 28 mm og **0,080 mm þykk.**

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum hjá fullorðnum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára sem vega meira en 50 kg eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrirbyggjandi við heillaslagi og segareki hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á sólarhring, sem er einnig ráðlagður hámarksskammtur.

Meðferð með Svariya á að halda áfram til langs tíma þegar ávinningur sem fyrirbyggjandi við heillaslagi og segareki vinnur upp hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur hefur gleymst á sjúklingurinn að taka Svariya án tafar og halda síðan áfram næsta dag og taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og lagt var upp með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur við upphafsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum er 15 mg tvisvar á dag fyrstu þrjár vikurnar og síðan 20 mg einu sinni á dag fyrir framhaldsmeðferð og fyrirbyggjandi við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum.

Íhuga skal skammtímameðferð (a.m.k. 3 mánuði) hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum sem orsakast hefur af meiriháttar skammvinnum áhættuþáttum (þ.e. nýleg meiriháttar skurðaðgerð eða áverkar). Íhuga skal lengra meðferðartímabil hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum af ákveðnum orsökum sem ekki tengjast meiriháttar skammvinnum áhættuþáttum, segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum af óþekktum orsökum eða sögu um endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum.

Þegar æskilegt er að framlengja fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið) er ráðlagður skammtur 10 mg einu sinni á dag. Íhuga skal Svarya 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum þar sem hættan á endurteknu segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er talin mikil, eins og hjá þeim sem eru með flókna fylgisjúkdóma eða sem hafa fengið endurtekið segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungu, þrátt fyrir að vera á langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með 10 mg af Svarya einu sinni á dag.

Lengd meðferðar skal vera einstaklingsbundin eftir vandlegt mat á ávinningi meðferðar gegn hættunni á blæðingu (sjá kafla 4.4).

	Tímabil	Skammtaáætlun	Heildar dagskammtur
Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Dagur 1-21	15 mg tvisvar á dag	30 mg
	Dagur 22 og áfram	20 mg einu sinni á dag	20 mg
Fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum	Eftir að a.m.k. 6 mánaða meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum er lokið	10 mg einu sinni á dag eða 20 mg einu sinni á dag	10 mg eða 20 mg

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Svarya á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg munndreififlögur í einu. Daginn eftir skal sjúklingurinn halda áfram að taka 15 mg tvisvar á dag eins og venjulega og mælt var með. Gleymist skammtur þegar einn skammtur er tekinn daglega, skal sjúklingurinn taka Svarya tafarlaust og halda áfram næsta dag með því að taka skammtinn einu sinni á dag eins og mælt var með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum og unglingum

Meðferð með Svarya hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára skal hafin eftir a.m.k. 5 daga upphafs segavarnarmeðferð með stungulyfi (sjá kafla 5.1).

Skammturinn fyrir börn og unglinga er reiknaður eftir líkamsþyngd.

- Líkamsþyngd 50 kg eða meira:

- mælt er með 20 mg skammti af rivaroxabani einu sinni á dag. Það er hámarks dagsskammtur.
- Líkamsþyngd frá 30 til 50 kg:
mælt er með 15 mg skammti af rivaroxabani einu sinni á dag. Það er hámarks dagsskammtur.
- Ef sjúklingar vega minna en 30 kg skal lesa Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Svarya mixtúrukryni, dreifu.

Hafa skal eftirlit með þyngd barns og endurmeta skal skammtinn reglulega. Þetta er til þess að tryggja að meðferðarskammti sé viðhaldið. Ekki á að breyta skömmtum nema vegna breytinga á líkamsþyngd.

Halda skal meðferð áfram í a.m.k. 3 mánuði hjá börnum og unglingum. Lengja má meðferð í allt að 12 mánuði ef klínísk þörf er á því. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn sem styðja minnkun skammta eftir sex mánaða meðferð. Meta skal ávinning og áhættu áframhaldandi meðferðar eftir 3 mánuði á einstaklingsbundinn hátt og taka skal mið af hættu á endurtekinni segamyndun í samanburði við hættu á blæðingu.

Ef skammtur gleymist skal taka hann eins skjótt og auðið er eftir að vart verður við slíkt, en eingöngu samdægurs. Ef það er ekki hægt skal sjúklingur sleppa skammtinum og halda áfram að taka næsta skammt samkvæmt ávísun. Sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta til að bæta upp fyrir skammt sem hefur gleymst að taka.

Skipti frá K vítamín hemli yfir í Svarya

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli (VKA) og hefja meðferð með Svarya þegar INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum hjá fullorðnum og meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum:

Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með Svarya þegar INR er $\leq 2,5$. Þegar sjúklingar eru fluttir af meðferð með K vítamín hemli yfir í Svarya, munu INR gildi vera falskt hækkuð eftir að Svarya hefur verið tekið inn. Mæling á INR gefur ekki rétta mynd af blóðþynningarvirkni Svarya og á því ekki að nota það (sjá kafla 4.5).

Skipti frá Svarya yfir í K vítamín hemil

Möguleiki er á ófullnægjandi blóðþynningu við skipti af Svarya yfir á K vítamín hemla. Tryggja skal samfellda viðunandi blóðþynningu á meðan breytt er um blóðþynningarlyf. Gæta skal að því að Svarya getur leitt til hækkunar á INR.

Hjá sjúklingum sem breyta frá Svarya yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Svarya þar til INR er $\geq 2,0$.

Fyrstu tvo dagana af skiptitímabilinu, skal nota hefðbundinn upphafsskammt af K vítamín hemlinum og síðan skammt af K vítamín hemli samkvæmt INR prófi. Á meðan sjúklingar eru bæði á Svarya og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Svarya er tekinn.

Þegar inntöku Svarya hefur verið hætt, þurfa að liða að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta skammt áður en INR próf verður áreiðanlegt (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Börn:

Börn sem skipta frá Svarya yfir í K vítamín hemil þurfa að halda áfram notkun Svarya í 48 klst. eftir fyrsta skammtinn af K vítamín hemlinum. Eftir samhliða gjöf í 2 daga skal mæla INR áður en næsti skammtur er gefinn af Svarya. Ráðlagt er að halda áfram samhliða gjöf Svarya og K vítamín hemils þar til INR er $\geq 2,0$. Þegar notkun Svarya hefur verið hætt má halda INR prófun áfram á áreiðanlegan hátt 24 klst. eftir síðasta skammtinn (sjá hér að ofan og í kafla 4.5).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Svarya

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Svarya 0 til 2 klst. áður en næst hefði átt að gefa inndælingu lyfsins (t.d. heparín með

lágan mólþunga) eða þegar hætt er að gefa blóðþynningarlyf með stöðugu innrennsli (t.d. ósundurgreint heparín í æð).

Skípti frá Svarya yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

Hætta skal notkun Svarya og gefa fyrsta skammt af blóðþynningarlyfi til inndælingar þegar taka hefði átt næsta skammt af Svarya.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir:

Takmarkaðar klínískar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) benda til marktækrar hækkunar á þéttni rivaroxabans í plasma. Því skal gæta varúðar þegar Svarya er notað hjá þeim sjúklingum. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15-29 ml/mín.) eiga eftirfarandi skammtar við:

- Sem fyrirbyggjandi við heilaslagi eða segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms, er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).
- Sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum skal meðhöndla sjúklinga með 15 mg tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir það, þegar ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á dag, skal íhuga að minnka skammta úr 20 mg einu sinni á dag í 15 mg einu sinni á dag ef áætluð blæðingahætta sjúklingsins er talin vega þyngra en hætta á endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareks í lungum. Ráðleggingar um notkun 15 mg skammts byggja á lyfjahvarfalíkani og hafa ekki verið rannsakaðar við þessar klínísku aðstæður (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2). Þegar ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Börn:

- Börn og unglingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (gauklasiúnarhraði 50 - 80 ml/mín./1,73 m²): ekki er þörf á neinni aðlögun skammta, byggt á upplýsingum um fullorðna og takmörkuðum upplýsingum um börn (sjá kafla 5.2).
- Börn og unglingar með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gauklasiúnarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²): Ekki er mælt með notkun Svarya þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Svarya er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Líkamsþyngd

Engin skammtaaðlögun hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2)

Hjá börnum er skammturinn ákvarðaður eftir líkamsþyngd.

Kyn

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu

Hefja má eða halda áfram notkun Svarya hjá sjúklingum sem gætu þurft að gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu.

Við rafvendingu/lyfjavendingu sem stýrt er með ómskoðun hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið segavarnarlyf á að hefja meðferð með Svarya a.m.k. 4 klukkustundum fyrir rafvendingu/lyfjavendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn (sjá kafla 5.1 og 5.2). Áður en rafvending/lyfjavending er gerð á að leita staðfestingar á því **hjá öllum sjúklingum** að þeir hafi tekið Svarya samkvæmt ávísun. Við ákvörðun um að hefja meðferð og um meðferðarlengd á að hafa hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um segavarnir hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu.

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með ísetningu stoðnets

Takmörkuð reynsla er af því að lækka skammt í 15 mg af Svarya einu sinni á dag (eða 10 mg af Svarya einu sinni á dag fyrir sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi [úthreinsun kreatínins 30-49 ml/mín]) auk P2Y12 hemils að hámarki í 12 mánuði hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem þurfa segavarnarlyf til inntöku og gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Svarya hjá börnum á aldrinum 0 til <18 ára við ábendingunni fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun þess fyrir börn yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki.

Lyfjagjöf

Svarya 10 mg munndreififlögur eru til inntöku og þær má taka með eða án matar og einnig með eða án vatns (sjá kafla 5.2). Leyfa skal flögunni að sundrast í munni sjúklings áður en hún er gleypt með munnvatni.

- (i) Til að opna skammtapokann verður að halda honum þannig að styttri hliðin, sem er merkt með ör, snúi upp.
- (j) Opna verður skammtapokann síðan með því að plokka varlega báða hlutana í sundur við örvarmerkið. Halda skal hvorum hluta á milli þumalfingurs og vísifingurs og nota aðra höndina fyrir hvorn hluta.
- (k) Rífa verður báða hluta skammtapokans í gagnstæðar áttir þar til þeir eru að fullu aðskildir. Munndreififlagan er þá á öðrum helmingi skammtapokans.
- (l) Fjarlægja verður munndreififlöguna úr pokanum með þurrum fingrum og setja hana beint á tunguna. Munnur sjúklingsins á að vera tómur. Taka skal munndreififlöguna um leið og skammtapokinn hefur verið opnaður.

Mikilvægt: Ekki má meðhöndla munndreififlöguna með blautum höndum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu.

Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila.

Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningarmeðferð (sjá kafla 4.2) eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klínísku þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 5.2).

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mælt er með klínísku eftirliti í samræmi við venjur við blóðþynningarmeðferð allt meðferðartímabilið.

Blæðingarhætta

Eins og við á um önnur segavarnarlyf, skal fylgjast vandlega með hvort sjúklingar sem nota Svarya fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Svarya við mikla blæðingu (sjá kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við langtíma meðferð með rivaroxabani borið saman við K-vítamín hemla. Því gæti verið gagnlegt að framkvæma mælingu á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar, þyki slíkt viðeigandi.

Nokkrir sjúklingahópar, sem gerð er grein fyrir hér að neðan, eru í aukinni blæðingarhættu. Fylgjast þarf náið með þessum sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um vandamál tengd blæðingu og blóðleysi eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.8).

Ef óútskýrð lækkun hemóglóbíns eða blóðþrýstingsfall á sér stað ber að leita að blæðingarstað.

Þó ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með útsetningu við rivaroxaban meðferð, getur verið gagnlegt að mæla rivaroxaban gildi með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klínísku ákvarðanatöku, t.d. ofskömmtun og bráðaskurðaðgerð (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Takmörkuð gögn liggja fyrir um börn með segamyndun í bláæðastokki heila (cerebral vein and sinus thrombosis) og sýkingu í miðtaugakerfi (sjá kafla 5.1). Meta á blæðingarhættu vandlega áður en meðferð með rivaroxabani hefst og meðan á henni stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá fullorðnum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) getur plasmabétni rivaroxabans verið verulega aukin (1,6 falt að meðaltali) og það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Svarya á að nota með varúð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Svariya á að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem nota samhliða önnur lyf sem auka þéttni rivaroxabans í plasma (sjá kafla 4.5).

Svariya er ekki ráðlagt handa börnum og unglingum með í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²), þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Milliverkanir við önnur lyf

Notkun Svariya er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum (eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól) eða HIV próteasahemlum (t.d. rítónavír). Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp og geta því aukið þéttni rivaroxabans í plasma svo að það hafi klínískt mikilvæg áhrif (2,6 föld að meðaltali) sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn sem fá samhliða altæka meðferð með öflugum hemlum á bæði CYP3A4 og P-gp (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef sjúklingar eru á samhliða meðferð með lyfjum sem geta haft áhrif á storknun, svo sem bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru sterar (NSAID), asetýlsalisýlsýru eða lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna eða sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI). Íhuga skal viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð fyrir sjúklinga sem eiga á hættu að fá sárásjúkdóm í meltingarveg (sjá kafla 4.5).

Aðrir áhættuþættir sem auka blæðingarhættu

Eins og við á um önnur segavarnarlyf er notkun rivaroxabans ekki ráðlögð hjá sjúklingum með aukna blæðingarhættu t.d.:

- Meðfædda eða áunna blæðingarsjúkdóma
- Ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting
- Aðra meltingarfærakvilla án virkrar sáramyndunar, sem hugsanlega geta leitt til blæðingakvilla (t.d. bólgusjúkdóm í þörmum, vélindabólgu, magabólgu eða vélindabakflæði)
- Sjönuæðakvilla (vascular retinopathy)
- Berkjuskúlk eða sögu um lungnablæðingu

Sjúklingar með krabbamein

Sjúklingar með krabbamein geta samtímis verið í aukinni hættu á að fá blæðingar og segamyndun. Vega á einstaklingsbundinn ávinning af segavarnarmeðferð gegn hættu á blæðingum hjá sjúklingum með virk krabbamein, með hliðsjón af staðsetningu æxlis, æxlishefjandi meðferð og sjúkdómsstigi. Æxli í meltingarvegi eða þvag- og kynfærum hafa tengst aukinni hættu á blæðingum meðan á meðferð með rivaroxaban stendur.

Ekki má nota rivaroxaban handa sjúklingum með illkynja æxli sem eru í mikilli blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með gervihjartalokur

Ekki á að nota rivaroxaban sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir ósæðarlokuskipti með þræðingartækni (TAVR). Öryggi og virkni Svariya hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Svariya gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Svariya hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. rivaroxaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardiólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets

Klínísk gögn liggja fyrir úr rannsókn með inngrípum þar sem einkum var lagt mat á öryggi hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets. Gögn um verkun hjá þessum sjúklingahópi eru takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.1). Engin gögn liggja fyrir um slíka sjúklinga með sögu um heilaslag/skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA).

Sjúklingar með segarek í lungum og óstöðuga blóðrás eða sjúklingar sem þarfnast segaleysingar eða brottnáms sega úr lungum.

Ekki er mælt með því að nota Svarya í stað ósundurgreinds heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek sem eru með óstöðuga blóðrás eða þar sem segaleysingu eða brottnámi sega úr lungum gæti verið beitt, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Svarya við þessar klínísku aðstæður.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga

Þegar mænu-/utanbastsdeyfing eða mænu-/utanbastsstunga er gerð eru sjúklingar, sem eru á fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til að koma í veg fyrir segamyndun/segarek, í hættu á að fá utanbastsblæðingu eða blæðingu í mænu sem getur leitt til langvinnrar eða varanlegrar lómunar. Líkur á þessu geta aukist ef notaður er inniliggjandi mænuleggur (epidural) eftir aðgerð eða ef samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun. Líkurnar geta einnig aukist af áverka við mænustunguna og af endurteknum stungum. Fylgjast verður með sjúklingum með tíðu eftirliti með einkennum um skerðingu á taugastarfsemi (t.d. dofi eða máttleysi í fótleggjum, truflanir á starfsemi þarma eða þvagblöðru). Ef vart verður við truflanir í taugakerfi er bráð greining og meðferð nauðsynleg. Áður en mænu-/utanbastsdeyfing eða -stunga er gerð ætti lækni að meta væntanlegt gagn og hugsanlega áhættu hjá sjúklingum sem eru á segavarnarlyfjum eða eiga að fá segavarnarlyf til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun. Engin klínísk reynsla er af notkun 20 mg af rivaroxabani við þessar aðstæður.

Hafa á lyfjahlvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænustungu. Best er að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg eða framkvæma mænuástungu þegar blóðþynnandi áhrif rivaroxabans eru talin vera lítil (sjá kafla 5.2). Sá tími sem það tekur að ná nægilega litlum blóðþynnandi áhrifum hjá hverjum sjúklingi er þó ekki þekktur með neinni nákvæmni og vega skal hann upp á móti því hversu mikið liggur á greiningarferlinu.

Með hliðsjón af lyfjahlvörfum rivaroxabans eiga að liða a.m.k. tveir helmingunartímar, þ.e. minnst 18 klukkustundir hjá ungum fullorðnum sjúklingum og 26 klukkustundir hjá öldruðum sjúklingum, frá því að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn og þar til mænuleggur (epidural) er fjarlægður (sjá kafla 5.2). Eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður má ekki gefa næsta rivaroxaban skammt fyrr en eftir 6 klst.

Ef áverki verður við stunguna á að fresta gjöf rivaroxabans í 24 klst.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tímasetningu hvað varðar það að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg hjá börnum meðan á notkun Svarya stendur. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun rivaroxabans og íhuga notkun stuttverkandi segavarnarlyfs í bláæð.

Skammtaleiðbeiningar fyrir og eftir ífarandi inngríp og skurðaðgerðir

Sé þörf á ífarandi inngrípi eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Svarya 20 mg a.m.k. 24 klst. fyrir aðgerð, ef mögulegt er og byggt á klínísku mati læknisins. Ef ekki er hægt að seinka aðgerðinni, skal meta aukna hættu á blæðingu með hliðsjón af hversu mikilvæg aðgerðin er.

Hefja skal töku Svarya aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inngrípið eða skurðaðgerð, eins og klínískt ástand leyfir og viðunandi stöðvun á blæðingu fæst að mati þess læknis sem meðferðina veitir (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Blæðingarhætta getur aukist með hækkandi aldri (sjá kafla 5.2).

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og DRESS-heilkenni (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum), í tengslum við notkun rivaroxabans eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Sjúklingar virðast vera í mestri hættu á að fá slík viðbrögð snemma í meðferðinni: í meirihluta tilvika komu viðbrögðin fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Hætta á notkun rivaroxabans við fyrstu ummerki um alvarleg útbrot á húð (t.d. ef þau breiðast út, eru svæsin og/eða ef blöðrur myndast) og við merki um ofnæmi ásamt sárum á slímhúð.

Upplýsingar um hjálparefni

Macrogolglycerol hydroxystearat getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er þekkt hversu algengar milliverkanir eru hjá börnum. Neðangreindar upplýsingar um milliverkanir sem fengnar voru hjá fullorðnum og varnaðarorð í kafla 4.4 skal hafa til hliðsjónar fyrir börn.

CYP3A4 og P-gp hemlar

Gjöf rivaroxabans samtímis ketoconazóli (400 mg einu sinni á sólarhring) eða rítónavíri (600 mg tvisvar á sólarhring) leiddi til 2,6 faldrar/2,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,7 faldrar/1,6 faldrar aukningar á meðalgildi C_{max} rivaroxabans, með marktækt auknum lyfhrifum sem geta leitt til aukinnar blæðingarhættu. Því er notkun Svariya ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almennri (systemic) meðferð með azól-lyfjum gegn sveppasýkingum eins og ketoconazól, itraconazól, voriconazól og posaconazól eða HIV próteasahemlum. Þessi virku efni eru öflugir hemlar á bæði CYP3A4 og P-gp (sjá kafla 4.4).

Gert er ráð fyrir að virk efni sem eru öflugir hemlar á annað brotthvarfsferli rivaroxabans, CYP3A4 eða P-gp, geti aukið plasmabéttni rivaroxabans í minna mæli. Clarithromýcin (500 mg tvisvar á sólarhring), til dæmis, sem er talinn öflugur CYP3A4 hemill og meðalöflugur P-gp hemill, leiddi til 1,5 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og 1,4 faldrar aukningar á C_{max} rivaroxabans. Milliverkun við clarithromýcin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi: sjá kafla 4.4).

Erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring), sem hamlar CYP3A4 og P-gp í meðallagi, leiddi til 1,3 faldrar aukningar á meðalgildi AUC og C_{max} . Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin (500 mg þrisvar á sólarhring) til 1,8 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi leiddi erythromycin til 2,0 faldrar aukningar á meðalgildi AUC fyrir rivaroxaban og 1,6 faldrar aukningar á C_{max} , borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhrif erythromycins bætast við áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Fluconazol (400 mg á sólarhring), sem talið er miðlungs CYP3A4 hemill, leiddi til 1,4 faldrar aukningar á meðal rivaroxaban AUC og 1,3 faldrar aukningar á meðal C_{max} . Milliverkun við fluconazol hefur líklega ekki klíniska þýðingu hjá flestum sjúklingum, en getur hugsanlega skipt máli hjá sjúklingum í áhættuhópum. (Sjá kafla 4.4 varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi).

Vegna takmarkaðra klínískra gagna fyrir drónedarón sem fyrir hendi eru, skal forðast samhliða gjöf rivaroxabans.

Segavarnarlyf

Eftir samhliða gjöf enoxaparins (40 mg stakur skammtur) og rivaroxabans (10 mg stakur skammtur) komu fram samanlögð áhrif á virkni gegn storkupætti Xa (anti-factor Xa activity), án nokkurra viðbótaráhrifa á storkupróf (PT, aPTT). Enoxaparin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf rivaroxabans. Vegna aukinnar blæðingarhættu þarf að gæta varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með einhverjum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Bólueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)/lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin klínískt mikilvæg lenging á blæðingartíma kom fram eftir samhliða gjöf rivaroxabans (15 mg) og 500 mg af naproxeni. Engu að síður er mögulegt að til séu einstaklingar sem sýna meira áberandi lyfjafræðileg viðbrögð.

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir, m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa, komu fram þegar rivaroxaban var gefið samtímis 500 mg af asetýlsalisýlsýru.

Klópidógrell (300 mg hleðsluskammtur sem fylgt var eftir með 75 mg viðhaldsskammti) olli ekki lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum við rivaroxaban (15 mg) en umtalsverð lenging á blæðingartíma kom fram, hjá hluta sjúklinga, sem hafði ekki fylgni við samloðun blóðflagna, P-selektín eða fjölda GPIIb/IIIa viðtaka.

Gæta skal varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með NSAIDs (þ.m.t. asetýlsalisýlsýru) og lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna þar sem þessi lyf auka blæðingarhættuna (sjá kafla 4.4).

SSRI/SNRI

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf, geta sjúklingar verið í aukinni blæðingarhættu við samhliða notkun SSRI- eða SNRI-lyfja vegna áhrifa þeirra á blóðflögur sem greint hefur verið frá. Við samhliða notkun í klínísku rivaroxaban-áætluninni, kom fram tölulega hærri tíðni meiri- og minniháttar blæðinga sem voru klínískt mikilvægar hjá öllum meðferðarhópum.

Warfarín

Þegar sjúklingar skiptu yfir frá K vítamín hemlinum warfarín (INR 2,0 til 3,0) yfir á rivaroxaban (20 mg) eða af rivaroxabani (20 mg) yfir á warfarín (INR 2,0 til 3,0) jókst próþrombín tími/INR (Neoplastin) meira en því sem viðbótinni nam (einstaklingsbundin INR gildi upp að 12 geta sést), en hins vegar voru áhrifin á aPTT, hömlun storkupáttar Xa og ETP (endogenous thrombin potential) í samræmi við viðbótina.

Ef vilji er til þess að kanna lyfhrifsáhrif rivaroxabans á meðan á breytingunni stendur er hægt að nota próf sem mælir virkni gegn storkupætti Xa, PiCT og Heptest þar sem warfarín hefur ekki áhrif á þessi próf. Á fjórða degi eftir síðasta skammt af warfaríni, sýndu öll próf (þ.m.t. PT, aPTT, virkni gegn storkupætti Xa og ETP) eingöngu áhrif rivaroxabans.

Ef vilji er til þess að prófa lyfhrifsáhrif warfaríns á meðan á breytingartímabilinu stendur, er hægt að nota INR mælingar við Ctrough af rivaroxabani (24 klst. eftir inntöku rivaroxabans) þar sem þetta próf verður fyrir lágmarksáhrifum af rivaroxabani á þessum tímapunkti.

Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komu fram milli warfaríns og rivaroxabans.

CYP3A4 virkjar

Gjöf rivaroxabans samtímis öflugra CYP3A4 virkinum rífampicíní leiddi að meðaltali til um 50% minnkunar á AUC rivaroxabans og þar með minnkunar lyfhrifa þess. Samhliða notkun rivaroxabans og annarra öflugra CYP3A4 virkja (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, fenóbarbitals og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)) getur einnig leitt til minnkaðrar plasmabéttni rivaroxabans. Því á að forðast samtímis notkun öflugra CYP3A4 virkja nema unnt sé að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna segamyndunar.

Önnur samhliða meðferð

Engar klínískt marktækar milliverkanir m.t.t. lyfjahvarfa eða lyfhrifa komu fram þegar rivaroxaban var gefið ásamt mídazolami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp), atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpu hemill). Rivaroxaban hamlar hvorki né hvetur neitt af helstu CYP ísóensímum, svo sem CYP3A4.

Rannsóknaniðurstöður

Rivaroxaban hefur áhrif á storkupróf (t.d. PT, aPTT og HepTest) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi og virkni Svarya á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eiturvekana á æxlun, innri blæðingarhættu og vísbendinga um að rivaroxaban fari yfir fylgju má ekki að nota Svarya á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri eiga að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með rivaroxabani stendur.

Brjóstagjöf

Öryggi og virkni Svarya hjá konum með barn á brjósti hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir sýna að rivaroxaban skilst út í mjólk. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Svarya (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva/gera hlé á meðferð.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á rivaroxabani hjá mönnum til að meta áhrif á frjósemi. Í rannsókn á frjósemi karl- og kvenrotta sáust engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svarya hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og yfirliði (tíðni: sjaldgæf) og sundli (tíðni: algeng) (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum aukaverkunum eiga hvorki að aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggi rivaroxabans hefur verið metið í þrettán III. stigs lykilrannsóknum (sjá töflu 1)

Alls voru 69.608 fullorðnir sjúklingar í níttján III. stigs rannsóknum og 488 börn í tveimur II. stigs rannsóknum og tveimur III. stigs rannsóknum útsett fyrir rivaroxabani.

Tafla 1: Fjöldi sjúklinga, heildar dagsskammtur og hámarks meðferðarlengd í III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum og börnum

Ábending	Fjöldi sjúklinga*	Heildar dagsskammtur	Hámarks meðferðarlengd
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6.097	10 mg	39 dagar
Fyrirbyggjandi við bláæðasegareki hjá veikum sjúklingum	3.997	10 mg	39 dagar
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	6.790	Dagur 1 - 21: 30 mg Dagur 22 og eftir það: 20 mg Eftir a.m.k. 6 mánuði: 10 mg eða 20 mg	21 mánuður

Meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	329	Skammtur aðlagður líkamsþyngd til að ná svipaðri útsetningu og hjá fullorðnum sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláðum með 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag	12 mánuðir
Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms	7.750	20 mg	41 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	10.225	5 mg eða 10 mg, í sömu röð, til viðbótar við annaðhvort asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogreli eða ticlopidíni	31 mánuður
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	18.244	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru eða 10 mg eingöngu	47 mánuðir
	3.256**	5 mg ásamt asetýlsalisýlsýru	42 mánuðir

* Sjúklingar sem fá a.m.k. einn skammt af rivaroxabani

** Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban voru blæðingar (Tafla 2) (sjá einnig kafla 4.4. og „Lýsing á völdum aukaverkunar“ hér á eftir). Þær blæðingar sem oftast var tilkynnt um voru blóðnasir (4,5%) og blæðingar í meltingarvegi (3,8%).

Tafla 2: Tíðni blæðinga* og blóðleysis hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban í III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum og börnum sem er lokið

Ábending	Einhver blæðing	Blóðleysi
Fyrirbyggjandi við bláðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem fóru í valkvæða líðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið	6,8% sjúklinga	5,9% sjúklinga
Fyrirbyggjandi við bláðasegareki hjá veikum sjúklingum	12,6% sjúklinga	2,1% sjúklinga
Meðferð við segamyndun í djúplægum bláðum, lungnasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum	23% sjúklinga	1,6% sjúklinga
Meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi við endurteknu bláðasegareki hjá fullburða nýburum og börnum yngri en 18 ára eftir að hefðbundin segavarnarmeðferð er hafin	39,5% sjúklinga	4,6% sjúklinga

Fyrirbyggjandi við heilaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms	28 á hver 100 sjúklingaár	2,5 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni	22 á hver 100 sjúklingaár	1,4 á hver 100 sjúklingaár
Fyrirbyggjandi gegn blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla	6,7 á hver 100 sjúklingaár	0,15 á hver 100 sjúklingaár**
	8,38 á hver 100 sjúklingaár [#]	0,74 á hver 100 sjúklingaár*** #

* Í öllum rannsóknum á rivaroxabani eru öll blæðingartilvik skráð, tilkynnt og metin.

** Í COMPASS rannsókninni er nýgengi blóðleysis lágt þar sem notast var við sértæka aðferð við skráningu aukaverkana

*** Notast var við sértæka aðferð (selective approach) við skráningu aukaverkana

Úr VOYAGER PAD rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem greint var frá við notkun Svarya hjá fullorðnum og börnum eru teknar saman í töflu 3 raðað eftir líffærakerfi (MedDRA flokkun) og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$)

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Allar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum sjúklingum í III. stigs klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins* og í tveimur II. stigs og tveimur III. stigs rannsóknum hjá börnum

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				
Blóðleysi (þ.m.t. viðeigandi rannsóknaniðurstöður)	Blóðflagnafjölgun (þ.m.t. aukinn fjöldi blóðflagna) ^A , blóðflagnafæð			
Önæmiskerfi				
	Ofnæmi, ofnæmishúðbólga, ofsabjúgur og ofnæmisbjúgur		Bráðafnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmislost	
Taugakerfi				
Sundl, höfuðverkur	Heilablæðing og innankúpublæðing, yfirlið			
Augu				
Blæðing í auga (þ.m.t. blæðing í augnslímu)				
Hjarta				
	Hraðtaktur			
Æðar				

Lágur blóðþrýstingur, margúll				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
Blóðnasir, blóðhósti			Rauðkyrninga-lungnabólga (eosinophilic pneumonia)	
Meltingarfæri				
Blæðing í tannholdi, blæðing í meltingarvegi (þ.m.t. blæðing úr endaparmi), verkir í meltingarfærum og kvið, meltingartruflanir, ógleði, harðlífi ^A , niðurgangur, uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				
Hækkuð gildi transamínas a	Skert lifrarstarfsemi, hækkað gildi gallrauða, hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði ^A , hækkað gildi GGT ^A	Gula, hækkað gildi samtengds gallrauða (conjugated bilirubin) (með eða án samhliða hækkunar á gildi ALAT), gallteppa, lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Kláði (þ.m.t. sjaldgæf tilvik útbreidds kláða), útbrot, flekkblæðing, blæðingar í húð og undirhúð	Ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni/eitrunar-dreplos húðþekju, DRESS-heilkenni	
Stoðkerfi og bandvefur				
Verkir í útlim ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvagfæri				
Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvagefnis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda of litlu gegnflæði blóðs, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttthiti ^A , bjúgur í	Slappleikatilfinning	Staðbundinn		
útlimum, skertur almenur styrkur og orka (þ.m.t. þreyta og þróttleysi)	(þ.m.t. lasleiki)	bjúgur ^A		
Rannsóknaniðurstöður				
	Hækkað gildi LDH ^A , hækkað gildi lípasa ^A , hækkað gildi amýlasa ^A			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), marmyndun, seyting úr sárum ^A		Sýndaræðagúlpur ^c		

A: komu fram við fyrirbyggjandi meðferð við segareki í bláæðum hjá fullorðnum sjúklingum við valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

B: mjög algengar hjá konum < 55 ára við meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareki í lungum

C: sjaldgæfar við fyrirbyggjandi meðferð gegn blóðsega af völdum æðakölkunar eftir brátt kransæðaheilkenni (eftir kransæðavíkkun)

* Notast var við fyrirfram skilgreinda sértæka aðferð við skráningu aukaverkana í völdum

III. stigs rannsóknum. Nýgengi aukaverkana jókst ekki og ekki varð vart við neinar nýjar aukaverkanir að lokinni greiningu á rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar Svarya getur notkun þess tengst auknum líkum á dulinni eða greinilegri blæðingu frá hvaða vef eða líffæri sem er, sem getur leitt til blóðleysis eftir blæðinguna. Merki, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. hætta á dauðsföllum) er mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis (sjá kafla 4.9 „Stjórnun blæðinga“). Í klínískum rannsóknum sást oftast blæðingar úr slímhúð (þ.e. blóðnasir, blæðingar í munnslímhúð, meltingarfærum, þvag- og kynfærum, þ.m.t. óeðlilegar blæðingar úr leggöngum eða auknar tíðablæðingar) og blóðleysi við

langtíma meðferð með rivaroxabani borið saman við meðferð með K vítamín hemlum. Því gæti verið gagnlegt að framkvæma rannsóknarstofupróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar, þyki slíkt viðeigandi. Blæðingarhætta getur verið aukin hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting og/eða sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á stöðvun blæðingar (sjá kafla 4.4 „Blæðingarhætta“). Tíðablæðingar geta aukist og/eða lengst. Afleiðingar blæðingar geta komið fram sem þróttleysi, fólvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti, mæði og óútskýrt lost. Í sumum tilfellum hafa komið fram einkenni blóðþurrðar í hjarta sem afleiðing blóðleysisins, eins og brjóstverkur eða hjartaöng.

Greint hefur verið frá þekktum vandamálum tengdum alvarlegri blæðingu eins og rýmisheilkenni og nýrnabilun, vegna of lítills gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Svarya. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknu bláæðasegareki

Öryggismat hjá börnum og unglingum er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur II. stigs og einni III. stigs opinni rannsókn með virkum samburði hjá börnum frá fæðingu og að 18 ára aldri. Öryggisniðurstöðurnar voru almennt svipaðar hvað varðar bæði rivaroxaban og sambera hjá ýmsum aldurshópum barna. Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar hjá þeim 412 börnum og unglingum sem fengu meðferð með rivaroxabani svipaðar og sást hjá fullorðnum og samræmi var milli undirhópa hvað varðar aldur, en matið var þó takmarkað vegna fárra sjúklunga. Hjá börnum var oftast tilkynnt um höfuðverk (mjög algengar, 16,7%), hita (mjög algengar, 11,7%), blóðnasir (mjög algengar, 11,2%), uppköst (mjög algengar, 10,7%), hraðtakt (algengar, 1,5%), hækkun gallrauða (algengar, 1,5%) og hækkun tengds gallrauða (sjaldgæfar, 0,7%) samanborið við fullorðna. Eins og hjá fullorðnum var tilkynnt um asatíðir hjá 6,6% (algengar) unglingstúlkna sem höfðu fengið tíðir. Blóðflagnafæð var algeng (4,6%) í klínískum rannsóknum hjá börnum, eins og hjá fullorðnum eftir markaðssetningu. Aukaverkanir af völdum lyfja hjá börnum voru að mestu vægar eða í meðallagi slæmar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskammtana hjá fullorðnum, allt að 1.960 mg. Við ofskömmun á að fylgjast vandlega með sjúklingsnum með tilliti til blæðingarvandamála eða annarra aukaverkana (sjá kaflann „Stjórnun blæðinga“). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um börn. Vegna takmarkaðs frásogs er gert ráð fyrir þakáhrifum og ofurmeðferðarskammtar af rivaroxabani, 50 mg eða hærri, hafi hámarksáhrif á meðalútsetningu í plasma og áhrifin aukist ekki frekar hjá fullorðnum, en engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um stærri skammta en meðferðarskammta hjá börnum. Sértekt mótefni sem snýr við lyfhrifum rivaroxabans (andexanet alfa) er fánlegt fyrir fullorðna en notkun þess hefur ekki verið staðfest fyrir börn (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir andexanet alfa). Íhuga má gjöf lyfjakola til þess að draga úr frásogi ef ofskömmun rivaroxabans á sér stað.

Stjórnun blæðinga

Komi fram blæðingarvandamál hjá sjúklingi sem fær rivaroxaban skal seinka næstu rivaroxaban gjöf eða hætta meðferð eftir því sem við á. Helmingunartími rivaroxabans er um það bil 5 klst. til 13 klst. hjá fullorðnum. Helmingunartími sem áætlaður er hjá börnum með þýðislikani fyrir lyfjahlvörf er styttri (sjá kafla 5.2). Meðferð skal vera einstaklingsbundin í samræmi við alvarleika og staðsetningu blæðingar. Viðeigandi meðferð við einkennum ætti að nota eins og við á, eins og þrýsting á blæðingarstað (t.d. við alvarlegum blóðnös), blæðingarstöðvun við skurðaðgerð með blæðingareftirliti, vökvagjöf og stuðning við blóðrás, blóðhlutagjöf (þjöppuð rauð blóðkorn eða ferskt frosið plasma, háð tengdu blóðleysi eða storkukvillum) eða blóðflögur.

Ef ekki tekst að stöðva blæðingu með fyrrgreindum aðferðum má íhuga gjöf annaðhvort sértæks lyfs (andexanet alfa) sem snýr við virkni hemla á virkni storkupáttar Xa og vinnur þannig gegn lyfhrifum rivaroxabans eða sérstakra forstorkupátta eins og próþrombín þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), virkjaðs próþrombín þáttaþykknis (activated prothrombin complex concentrate, APCC) eða raðbrigðastorkupáttar VIIa (r-FVIIa). Hins vegar er mjög takmörkuð klínísk reynsla enn sem komið er af notkun þessara lyfja hjá fullorðnum og börnum á rivaroxaban meðferð. Ráðleggingarnar byggjast líka á takmörkuðum forklinískum upplýsingum. Hugsanlega þarf að endurtaka gjöf raðbrigðastorkupáttar VIIa og auka skammta smátt og smátt með tilliti til svörunar. Ef um mikla blæðingu er að ræða skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi á sviði storkutruflana, sé hann tiltækur (sjá kafla 5.1).

Prótaminsúlfat og K-vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun rivaroxabans. Takmörkuð reynsla er af tranexamic sýru og engin reynsla af aminócapróic sýru eða aprótíníni hjá fullorðnum sem

fá rivaroxaban. Engin reynsla liggur fyrir af notkun þessara efna hjá börnum sem fá rivaroxaban. Það eru hvorki vísindaleg rök fyrir ávinningi né reynsla af notkun sem styðja gjöf blóðstorkulyfsins desmopressins í æð hjá einstaklingum á rivaroxaban meðferð. Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að nema það á brott með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkupátt Xa, ATC flokkur: B01AF01

Verkunarháttur

Rivaroxaban er mjög sértækur beinn hemill á storkupátt Xa, með aðgengi eftir inntöku.

Hömlun Xa þáttar truflar innra og ytra ferli í blóðstorkuferlinu, hamlar bæði þrombínmyndun og segamyndun. Rivaroxaban hamlar ekki þrombíni (virkjaður storkupáttur II) og ekki hefur verið sýnt fram á áhrif á blóðflögur.

Lyfhrif

Skammtaháð hömlun á virkni þáttar Xa kom í ljós hjá mönnum. Rivaroxaban hefur áhrif á próþrombíníma (PT) á skammtaháðan hátt, með mikla fylgni við plasmabéttni (r gildi er 0,98) ef Neoplastin er notað til prófsins. Önnur prófunarefni myndu gefa aðrar niðurstöður. Lesa þarf af PT prófi eftir nokkrar sekúndur þar sem INR er aðeins staðlað og viðurkennt fyrir kúmarín og má ekki nota fyrir önnur segavarnarlyf.

Hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban sem meðferð við segareki í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum þessara kvilla voru 5/95 hundraðshlutarnir fyrir PT (Neoplastin) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna (þ.e. þegar áhrifin eru í hámarki) á bilinu 17 til 32 s fyrir 15 mg af rivaroxabani tvisvar á dag og á bilinu 15 til 30 s fyrir 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag. Við lágmarksstyrk (8 -16 klst. eftir töflutöku) voru 5/95 hundraðshlutarnir á bilinu 14 til 24 s fyrir 15 mg tvisvar á dag og á bilinu 13 til 20 s fyrir 20 mg einu sinni á dag (18 - 30 klst. eftir töflutöku).

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem fengu rivaroxaban sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun, voru 5/95 hundraðshlutanir fyrir PT (Neoplastin) 1 – 4 klst. eftir inntöku taflnanna (þ.e. þegar áhrifin eru í hámarki) á bilinu 14 til 40 s hjá sjúklingum sem fengu 20 mg skammta einu sinni á dag og á bilinu 10 til 50 s hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu 15 mg einu sinni á dag. Við lágmarksstyrk (16 - 36 klst. eftir töflutöku) voru 5/95 hundraðshlutanir á bilinu 12 til 26 s hjá sjúklingum sem fengu 20 mg einu sinni á dag og á bilinu 12 til 26 s hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu 15 mg einu sinni á dag.

Í klínískri lyfjafræðirannsókn á viðsnúningi lyfhrifa rivaroxabans hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (n=22) var lagt mat á áhrif stakra skammta (50 a.e./kg) tveggja mismunandi gerða af próþrombín þáttapykkni (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkupættir II, IX og X) og 4-þátta PCC (storkupættir II, VII, IX og X). 3-þátta PCC lækkaði meðalgildi í Neoplastin PT-prófi um u.þ.b. 1,0 sekúndu innan 30 mínútna, en með 4 þátta PCC lækkuðu gildin um u.þ.b.

3,5 sekúndur. 3-þátta PCC hafði hins vegar meiri og hraðari heildaráhrif til viðsnúnings breytinga á eigin þrombínmyndun líkamans en 4-þátta PCC (sjá kafla 4.9).

Virkjaður hlutatromboplastíntími (aPTT) og Heptest lengjast einnig, á skammtaháðan hátt, en hins vegar er ekki mælt með þeim til þess að meta lyfhrif rivaroxabans. Engin þörf er á eftirliti með storkugildum meðan á venjubundinni klínískri meðferð með rivaroxabani stendur. Sé hins vegar mælt með því klínískt er hægt að mæla rivaroxaban gildi með mælingu á virkni gegn storkupætti Xa (sjá kafla 5.2).

Börn

PT- (neóplastín prófunarefni), aPTT-, og and-Xa-próf (með kvörðuðu megindarprófi) sýna mikla fylgni við plasmabéttni hjá börnum. Fylgni milli and-Xa og plasmabéttni er línuleg með hallatölu sem nálgast 1. Einstaklingsbundið misræmi getur komið fram með hærri eða lægri gildum and-Xa í samanburði við samsvarandi plasmabéttni. Engin þörf er á reglulegu eftirliti með storkubreytum meðan á klínískri meðferð stendur með rivaroxabani. Ef klínísk ábending er fyrir hendi er hins vegar hægt að mæla þéttni rivaroxabans með kvörðuðum and-Xa megindarprófum í mcg/l (sjá töflu 13 í kafla 5.2 hvað varðar breidd mældrar plasmabéttni rivaroxabans hjá börnum). Taka þarf tillit til lægri marka mælinga þegar Xa-prófið er notað til að mæla plasmabéttni rivaroxabans hjá börnum. Engin greinimörk hafa verið sett hvað varðar tilvik tengd verkun eða öryggi.

Klínísk verkun og öryggi

Fyrirbyggjandi notkun við heilaslagi og segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms
Gerð var klínísk áætlun fyrir rivaroxaban til að sýna virkni rivaroxabans sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms.

Í tvíblindu lykilrannsókninni ROCKET AF, voru 14.264 sjúklingar settir annaðhvort á rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 30 - 49 ml/mín) eða stilltir inn á warfarín að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0). Miðgildistími í meðferð var 19 mánuðir og heildar meðferðarlengd var allt að 41 mánuður.

34,9% sjúklinga fengu meðferð með acetylsalicylsýru og 11,4% fengu meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki III, að meðtöldu amióðarón.

Rivaroxaban reyndist ekki síðra en warfarín við mat á fyrsta endapunkti rannsóknar sem fyrirbyggjandi við heilaslagi og segamyndun utan miðtaugakerfis. Í þeim hópi sem fékk meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol population on treatment) kom heilaslag eða segamyndun fyrir hjá 188 sjúklingum sem fengu rivaroxaban (1,71% á ári) og 241 sjúklingum sem fengu warfarín (2,16% á ári) (HR 0,79; 95% CI, 0,66 - 0,96; P<0,001 fyrir að meðferð með rivaroxaban sé ekki síðri). Meðal allra slembiraðaðra sjúklinga sem rannsakaðir voru og ætlunin var að meðhöndla samkvæmt meðferðaráætlun (intention-to-treat) kom heilaslag eða segamyndun fyrir hjá 269 sjúklingum sem fengu rivaroxaban (2,12% á ári) og 306 sjúklingum sem fengu warfarín (2,42% á ári) (HR 0,88; 95% CI, 0,74 - 1,03; P<0,001 fyrir að meðferð með rivaroxaban sé ekki síðri; P=0,117 fyrir að meðferð með rivaroxaban sé betri). Niðurstöður yfir aðra endapunkta rannsóknarinnar voru metnar út frá mikilvægi í meðferðaráætlun og eru sýndar í töflu 4.

Meðal sjúklinga sem fengu warfarín voru INR gildi innan lækningalegra marka (2,0 til 3,0) að meðaltali 55% tímans (miðgildi, 58%, fjórðungsgildi 43 til 71). Áhrif rivaroxaban breyttust ekki yfir miðjugildi TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 - 3,0) í jafn stórum fjórðungshlutum (P=0,74 fyrir milliverkanir). Innan hæsta fjórðungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxaban borið saman við warfarín 0,74 (95% CI, 0,49 - 1,12).

Tíðni mikilvægustu öryggisþátta (meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg) var svipuð fyrir báða meðferðarhópa (sjá töflu 5).

Tafla 4: Virkniniðurstöður úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Greining á virkni hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms í meðferðarhópi		
Meðferðar-skammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi) Tíðni (100 sjúklingaár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sjúklingaár)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi, um að meðferð sé betri
	Meðferðaráætlun	Meðferðaráætlun	Meðferðaráætlun

Heilaslag og segarek utan MTK	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Heilaslag, segarek utan MTK og dauði vegna æðaskemmda	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Heilaslag, segarek utan MTK, dauði vegna æðaskemmda og hjartaáfall	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Heilaslag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Segarek utan MTK	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Hjartaáfall	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tafla 5: Öryggisniðurstöður úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Sjúklingar með gáttatíf án lokusjúkdóms ^{a)}		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrna- starfsemi) Tíðni (100 sjúklingaár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sjúklingaár)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi
Meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Meiriháttar blæðingar	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Dauði vegna blæðingar*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Hættulegar blæðingar í líffærum*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Innankúpublæðingar*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Lækkun hemóglóbíns*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019

Gjöf 2 eða fleiri eininga af einangruðum rauðum blóðfrumum eða heilblóði*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Dauði af hvaða ástæðu sem er	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

- a) Öryggisviðmiðunarfjöldi, á meðferð
* Marktækt tölugildi

Auk III. stigs ROCKET AF-rannsóknarinnar hefur verið gerð framskyggn og opin hóprannsókn án inngripa eftir markaðssetningu lyfsins, þar sem allir fengu sömu meðferð (XANTUS), og voru niðurstöður hennar metnar miðlægt, þ.m.t. segarekstilvik og meiriháttar blæðingar. 6.704 sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms voru teknir inn í fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki utan miðtaugakerfisins undir eftirliti læknis (in clinical practice). Meðaltal CHADS2-stiga var 1,9 og meðaltal HAS-BLED-stiga var 2,0 í XANTUS-rannsókninni, borið saman við að CHADS2-stig voru 3,5 og HAS-BLED-stig 2,8 í ROCKET AF-rannsókninni. Meiriháttar blæðingar voru 2,1 fyrir hver 100 sjúklingaár. Banvænar blæðingar voru 0,2 fyrir hver 100 sjúklingaár og innankúpublæðingar voru 0,4 fyrir hver 100 sjúklingaár. Heillaslag og segarek utan miðtaugakerfisins voru 0,8 fyrir hver 100 sjúklingaár.

Þessar niðurstöður, sem fengnar voru undir eftirliti læknis, eru í samræmi við áður ákvarðað öryggissnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

Í rannsókn án inngripa, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, var rivaroxabani ávísað hjá yfir 162.000 sjúklingum frá fjórum löndum til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heillaslagi og segareki hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms. Tíðni tilvika af heillaslagi með blóðþurrð á hver 100 sjúklingaár var 0,70 (95% öryggismörk 0,44 – 1,13). Tíðni blæðinga sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar á hver 100 sjúklingaár var fyrir innankúpublæðingu 0,43 (95 % öryggismörk 0,31 – 0,59), fyrir blæðingu í meltingarvegi 1,04 (95% öryggismörk 0,65 – 1,66), fyrir blæðingu frá þvag- og kynfærum 0,41 (95% öryggismörk 0,31 – 0,53) og fyrir aðrar blæðingar 0,40 (95% öryggismörk 0,25 – 0,65).

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu

Framskyggn, slembiröðuð, opin, fjölsetra könnunarrannsókn með blinduðu mati á mælibreytum (X-VERT) var gerð hjá 1.504 sjúklingum (sem ýmist höfðu ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið formeðferð) með gáttatif án lokusjúkdóms (non-valvular atrial fibrillation, NVAf), sem áttu að gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu, til að bera saman getu rivaroxabans og sambærilegra skammta af K-vítamín hemlum (slembiræði í hlutföllunum 2:1) til að koma í veg fyrir tilvik hjarta- og æðakvilla. Notuð var rafvending/lyfjavending sem stýrt var með ómskoðun hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) (1 – 5 dagar af formeðferð) eða venjuleg rafvending/lyfjavending (a.m.k. þrjár vikur af formeðferð). Aðalmælibreyta fyrir virkni (öll tilvik heillaslags, skammvinnrar blóðþurrðar í heila, segareks utan miðtaugakerfisins, hjartaáföll og dauðsföll af völdum hjarta- og æðakvilla) kom fram hjá 5 (0,5%) sjúklingum í hópnum sem fékk rivaroxaban (n = 978) og 5 (1,0%) sjúklingum í hópnum sem fékk K-vítamín hemla (n = 492; hlutfallsleg áhætta 0,50; 95% öryggismörk 0,15-1,73; aðlagð þýði sem á að meðhöndla (modified ITT population)). Helsta mælibreyta fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar) kom fram hjá 6 (0,6%) sjúklingum í hópnum sem fékk rivaroxaban (n = 988) og 4 (0,8%) sjúklingum í hópnum sem fékk K-vítamín hemla (n = 499) (hlutfallsleg áhætta 0,76; 95% öryggismörk 0,21-2,67; þýði sem öryggi var metið hjá (safety population)). Þessi könnunarrannsókn sýndi svipaða virkni og öryggi í hópnum sem fengu rivaroxaban og K-vítamín hemla við rafvendingu/lyfjavendingu.

Sjúklingar með gáttatif án lokusjúkdóms sem gangast undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets

Slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn (PIONEER AF-PCI) var gerð hjá 2.124 sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gengust undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets vegna frumkominnar æðakölkunar, til að bera saman öryggi við tvenns konar meðferð með rivaroxabani og eina meðferð með K-vítamín hemli (VKA). Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá meðferð í alls 12 mánuði. Sjúklingar með sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast voru útilokaðir.

Hópur 1 fékk 15 mg af rivaroxabani einu sinni á dag (10 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins 30–49 ml/mín) ásamt P2Y12 hemli. Hópur 2 fékk 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar sinnum á dag ásamt DAPT (dual antiplatelet therapy), þ.e. 75 mg af klópídógreli [eða öðrum P2Y12 hemli] ásamt litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru í 1, 6 eða 12 mánuði, fylgt eftir með 15 mg af rivaroxabani (eða 10 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins 30–49 ml/mín) einu sinni á dag ásamt litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru. Hópur 3 fékk aðlagða skammta af VKA ásamt DAPT í 1, 6 eða 12 mánuði, fylgt eftir með aðlöguðum skömmtum af VKA ásamt litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru.

Aðalendapunktur varðandi öryggi, klínískt mikilvægar blæðingar, kom fyrir hjá 109 sjúklingum í hópi 1 (15,7%), 117 sjúklingum í hópi 2 (16,6%) og 167 sjúklingum í hópi 3 (24,0%) (áhættuhlutfall 0,59; 95% öryggismörk 0,47–0,76; $p < 0,001$ og 0,63; 95% öryggismörk 0,50–0,80; $p < 0,001$, í þeirri röð).

Viðbótarendapunktur (samsettur úr hjarta- og æðatilvikum, dauða af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartadrepum og heilaslagi) kom fyrir hjá 41 sjúklingi í hópi 1 (5,9%), 36 sjúklingum í hópi 2 (5,1%) og 36 sjúklingum í hópi 3 (5,2%). Báðar meðferðir með rivaroxabani sýndu marktæka fækkun klínískt mikilvægra blæðinga borið saman við meðferð með VKA hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms sem gengust undir kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets.

Aðalmarkmið PIONEER AF-PCI rannsóknarinnar var að meta öryggi. Gögn um verkun (þ.m.t. um segarek) hjá þessum sjúklingahópi eru takmörkuð.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum

Klínískar rannsóknir á rivaroxabani voru hannaðar til að sýna virkni rivaroxabans í upphaflegri meðferð og framhaldsmeðferð við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum þessara kvilla.

Meira en 12.800 sjúklingar voru rannsakaðir í fjórum slembuðum tvíblindum III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), auk þess sem gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og Einstein PE rannsóknunum. Heildar meðferðarlengd í öllum rannsóknunum var allt að 21 mánuður.

Í Einstein DVT rannsókninni voru 3.449 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum skoðaðir með tilliti til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og fyrirbyggjandi meðferðar gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum (sjúklingar sem sýndu einkenni um segarek í lungum voru útilokaðir frá rannsókninni). Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Fyrstu 3 vikur meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í Einstein PE rannsókninni var meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúplægum bláæðum og segareki í lungum rannsökuð hjá 4.832 sjúklingum með brátt segarek í lungum. Meðferðarlengdin var 3, 6 eða 12 mánuðir, háð klínísku mati rannsakanda.

Í upphafi meðferðar við bráðu segareki í lungum var 15 mg af rivaroxabani gefið tvisvar á dag í 3 vikur. Síðan var gefið 20 mg af rivaroxabani einu sinni á dag.

Í bæði Einstein DVT og Einstein PE rannsóknunum fólst samanburðarmeðferð í exoxaparin sem gefið var a.m.k. í 5 daga ásamt K vítamín hemli þar til PT/INR var á meðferðarbili ($\leq 2,0$).

Meðferð hélt áfram með K vítamín hemli og skammtar voru aðlagðar til að halda PT/INR gildum innan meðferðargilda upp á 2,0 til 3,0.

Í Einstein Extension rannsókninni voru 1.197 sjúklingar með segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum. Meðferðarlengdin var 6 eða 12 mánuðir til viðbótar hjá sjúklingum sem höfðu þegar lokið 6 til 12 mánaða meðferð við bláæðasegareki háð klínísku mati rannsakanda. 20 mg af rivaroxaban einu sinni á dag var borið saman við lyfleysu.

Einstein DVT, PE og Extension rannsóknirnar notuðu sömu fyrir fram ákvarðaða fyrsta (primary) og annan (secondary) meginendapunkt m.t.t. verkunar lyfsins. Fyrsti endapunktur var einkenni um endurkomna segamyndun skilgreindur sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænt eða ekki banvænt lungnasegarek. Annar meginendapunktur var skilgreindur sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum, segarek í lunga sem ekki er banvænt og dauði af einhverjum ástæðum.

Í Einsteins Choice rannsókninni voru 3.396 sjúklingar með staðfesta segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða segarek í lungum með einkennum sem luku 6-12 mánaða blóðþynningarmeðferð, skoðaðir með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar við banvænu segareki í lunga eða endurkominni segamyndun í djúplægum bláæðum eða segareki í lunga með einkennum sem ekki voru banvæn. Sjúklingar með ábendingu fyrir áframhaldandi meðferð með segavarnarlyfjum í meðferðarskömmtum voru útilokaðir frá rannsókninni. Meðferðarlengdin var allt að 12 mánuðir samkvæmt einstaklingsbundnum slembiröðunardegi (miðgildi: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag og rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag var borið saman við 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag.

Fyrsti endapunktur var einkenni um endurkomna segamyndun skilgreind sem endurkomin segamyndun í djúplægum bláæðum eða banvænt eða ekki banvænt lungnasegarek.

Í Einstein DVT rannsókninni (sjá töflu 6) kom fram að rivaroxaban var ekki síðra en enoxaparin/VKA við fyrsta endapunkt ($p < 0,0001$ (próf á hvort sé ekki síðra); áhættuhlutfall 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (próf á hvort sé betra)). Greint var frá fyrir fram skilgreindum klínískum ávinningi (fyrsti endapunktur auk meiriháttar blæðingar) með áhættuhlutfall 0,67 ((95% CI: 0,47 – 0,95), tölugildi $p=0,027$) þar sem rivaroxaban kom betur út. INR gildi voru innan lækningalegra marka að meðaltali 60,3% tímans fyrir meðal meðferðartíma sem var 189 dagar og 55,4% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 3 mánuði, 60,1% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 6 mánuði og 62,8% af tímanum fyrir hópinn sem áætlað var að meðhöndla í 12 mánuði. Í enoxaparin/VKA hópnum voru ekki skýr tengsl á milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 – 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($P=0,932$ fyrir milliverkanir). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,69 (95% CI: 0,35 - 1,35).

Mat á öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) svo og mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá báðum meðferðarhópum.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III. stigs rannsókninni Einstein DVT

Rannsóknarhópur	3.449 sjúklingar með einkenni um bráða segamyndun í djúplægum bláæðum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=1.718
Einkenni um endurkomna segamyndun *	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	20 (1,2%)	18 (1,0%)

Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 (0,1%)	0
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Meiriháttar blæðingar	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag

b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA

* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0);
áhættuhlutfall: 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (betra)

Í Einstein PE rannsókninni (sjá töflu 7) var sýnt fram á að rivaroxaban hafði ekki síðri áhrif á meginendapunkt en enoxaparin/VKA ($p=0,0026$ (tölfræðilegt jafngildi); áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 – 1,684)). Áhættuhlutfall fyrir fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit) (fundinn með greiningu á meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,849 (95% öryggismörk: 0,633 – 1,139), nafngildi p (nominal p -value) var 0,275). INR-gildi voru að meðaltali innan lækningalegra marka 63% þess tíma sem meðferð stóð, sem var að meðaltali 215 dagar (57% í 3 mánaða meðferðarhópnum, 62% í 6 mánaða hópnum og 65% í 12 mánaða hópnum). Í hópnum sem fékk enoxaparin/VKA voru engin skýr tengsl milli miðjugilda TTR (Time in Target INR Range, þ.e. tími sem INR gildi héldust á markbilinu 2,0 – 3,0) í jafn stórum þriðjungshlutum og tíðni endurkomins bláæðasegareks ($p=0,082$ fyrir milliverkun). Innan hæsta þriðjungshluta miðað við miðjugildi, var áhættuhlutfall rivaroxabans borið saman við warfarín 0,642 (95% öryggismörk: 0,277 – 1,484).

Tíðni aðalmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru miklar) var lítillega lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (10,3% (249/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Tíðni viðbótarmælibreytu fyrir öryggi (meiriháttar blæðingar) var lægri í hópnum sem fékk rivaroxaban (1,1% (26/2412)) en hópnum sem fékk enoxaparin/VKA (2,2% (52/2405)) og var áhættuhlutfallið 0,493 (95% öryggismörk: 0,308 – 0,789).

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr III. stigs rannsókninni Einstein PE

Rannsóknarhópur	4.832 sjúklingar með einkenni um brátt segarek í lungum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=2.413
Einkenni um endurkomna segamyndun *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	0	2 ($<0,1\%$)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	249 (10,3%)	274 (11,4%)

Meiriháttar blæðingar	26 (1,1%)	52 (2,2%)
-----------------------	--------------	--------------

- a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag
b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA
* $p < 0,0026$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 2,0);
áhættuhlutfall: 1,123 (0,749 – 1,684)

Gerð var fyrir fram ákveðin greining á samsöfnuðum niðurstöðum úr Einstein DVT og PE rannsóknunum (sjá töflu 8).

Tafla 8: Niðurstöður varðandi virkni og öryggi úr greiningu á samsöfnuðum niðurstöðum úr III. stigs rannsóknunum Einstein DVT og Einstein PE

Rannsóknarhópur	8.281 sjúklingur með einkenni um bráða segamyndun í djúplægum bláæðum eða brátt segarek í lungum	
Meðferðarskammtur og lengd meðferðar	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eða 12 mánuðir N=4.131
Einkenni um endurkomna segamyndun *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Einkenni um segarek í lungum og segamyndun í djúplægum bláæðum	1 ($<0,1\%$)	2 ($<0,1\%$)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Meiriháttar blæðingar	40 (1,0%)	72 (1,7%)

- a) Rivaroxaban 15 mg tvisvar á dag í 3 vikur síðan 20 mg einu sinni á dag
b) Enoxaparin í a.m.k. 5 daga, ásamt með og síðan fylgt eftir af VKA
* $p < 0,0001$ (ekki síðra miðað við að fyrir fram ákveðið áhættuhlutfall væri 1,75);
áhættuhlutfall: 0,886 (0,661 – 1,186)

Áhættuhlutfall fyrir fyrir fram skilgreindan hreinan klínískan ávinning (net clinical benefit), fundinn með greiningu á samsöfnuðum niðurstöðum (meginniðurstöðum varðandi virkni og meiri háttar blæðingum), var 0,771 ((95% öryggismörk: 0,614 – 0,967), nafngildi p (nominal p-value) var 0,0244).

Í Einstein Extension rannsókninni (sjá töflu 9) var rivaroxaban betra en lyfleysa þegar virkni var metin í fyrsta og öðrum endapunkti. Hvað varðar öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) voru fleiri tilvik hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu, þó munurinn væri ekki marktækur. Hvað varðar mat á öryggi fyrir annan endapunkt (meiriháttar blæðingar eða klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar) var tíðnin hærri hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við lyfleysu.

Tafla 9: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Extension

Rannsóknarhópur	1.197 sjúklingar héldu áfram meðferð og fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun
-----------------	---

Meðferðarskammtur og meðferðarlengd	Rivaroxaban ^{a)} 6 eða 12 mánuðir N=602	Lyfleysa 6 eða 12 mánuðir N=594
Einkenni um endurkomna segamyndun *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Meiriháttar blæðingar	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag

* $p < 0,0001$ (betra), áhættuhlutfall: 0,185 (0,087 – 0,393)

Í Einstein Choise rannsókninni (sjá töflu 10) voru bæði rivaroxaban 20 mg og 10 mg betri en 100 mg af asetýlsalisýlsýru hvað varðar meginniðurstöður varðandi virkni. Öryggi fyrir fyrsta endapunkt (meiriháttar blæðingar) var svipað hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban 20 mg og 10 mg einu sinni á dag samanborið við 100 mg af asetýlsalisýlsýru.

Tafla 10: Virkni- og öryggisniðurstöður úr III. stigs Einstein Choice

Rannsóknarhópur	3.396 sjúklingar héldu áfram fyrirbyggjandi verkun við endurkominni segamyndun		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag N=1.107	Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag N=1.127	ASA 100 mg einu sinni á dag N=1.131
Miðgildi meðferðarlengdar [fjórðungsgildi]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Einkenni um endurkomna segamyndun	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
Einkenni um endurkomið segarek í lungum	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
Einkenni um endurkomna segamyndun í djúplægum bláæðum	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
Dauðsfall vegna lungnasegareks/Dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Einkenni um endurkomna segamyndun, hjartadrep, heilaslag eða segamyndun utan miðtaugakerfis	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

Meiriháttar blæðingar	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki eru miklar	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
Einkenni um endurkomna segamyndun eða meiriháttar blæðing (hreinn klíniskur ávinningur)	23 (2,1%) ⁺	17 (1,5%) ⁺⁺	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ (betra) rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,26 (0,14–0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,44 (0,27–0,71), $p=0,0009$ (nafngildi)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag samanborið við ASA 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nafngildi)

Auk III. stigs EINSTEIN-rannsóknarinnar hefur verið gerð framskyggn og opin hóprannsókn án inngripa (XALIA), og voru niðurstöður hennar metnar miðlægt, þ.m.t. endurtekið segarek í bláæðum, meiriháttar blæðingar og dauðsföll. 5.142 sjúklingar með bráða segamyndun í djúplægum bláæðum voru teknir inn í rannsókn á langtímaöryggi rivaroxabans, samanborið við hefðbundna segavarnarmedferð undir eftirliti læknis. Tíðni meiriháttar blæðinga var 0,7%, tíðni endurtekna segareks í bláæðum var 1,4% og tíðni dauðsfalla af öllum orsökum var 0,5%. Munur var á eiginleikum og ástandi sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar, þ.m.t. aldur, krabbamein og skerðing á nýrnastarfsemi. Fyrirfram ákveðin greining, lagskipt eftir kvarðaðri tilhneigingu (propensity score), var notuð til að leiðrétta fyrir mældum mismun við upphaf rannsóknarinnar, en þrátt fyrir það gætu

truflandi (confounding) þættir haft áhrif á niðurstöðurnar. Aðlagð áhættuhlutfall fyrir samanburð á rivaroxabani og hefðbundinni meðferð við meiriháttar blæðingum var 0,77 (95% öryggismörk 0,40–1,50), fyrir endurtekið segarek í bláæðum 0,91 (95% öryggismörk 0,54–1,54) og fyrir dauðsföll af öllum orsökum 0,51 (95% öryggismörk 0,24–1,07).

Þessar niðurstöður, sem fengnar voru undir eftirliti læknis, eru í samræmi við áður ákvarðað öryggissnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

Í rannsókn án inngripa, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, var rivaroxabani ávísað til meðferðar við eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá yfir 40.000 sjúklingum, án sögu um krabbamein, frá fjórum löndum. Tíðni tilvika á hver 100 sjúklingaár af segareki í bláæðum/segareki með einkennum/klínískt sýnilegt sem leiddu til innlagnar á sjúkrahús var á bilinu 0,64 (95% öryggismörk 0,40 – 0,97) í Bretlandi til 2,30 (95% öryggismörk 2,11 – 2,51) í Þýskalandi. Tíðni blæðinga sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar á hver 100 sjúklingaár var fyrir innankúpublæðingu 0,31 (95% öryggismörk 0,23 – 0,42), fyrir blæðingu í meltingarvegi 0,89 (95% öryggismörk 0,67 – 1,17), fyrir blæðingu frá þvæg- og kynfærum 0,44 (95% öryggismörk 0,26 – 0,74) og fyrir aðrar blæðingar 0,41 (95% öryggismörk 0,31 – 0,54).

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki hjá börnum

Alls voru 727 börn með staðfest brátt bláæðasegarek rannsökuð í sex opnum fjölsetra rannsóknum á börnum, en þar af fengu 528 rivaroxaban. Skömmtun aðlöguð líkamsþyngd hjá sjúklingum frá fæðingu að 18 ára aldri olli svipaðri útsetningu fyrir rivaroxabani og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum sem fengu rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samkvæmt staðfestingu í III. stigs rannsókninni (sjá kafla 5.2).

EINSTEIN Junior III. stigs rannsóknin var slembiröðuð, opin, fjölsetra klínísk rannsókn með virkum samanburði hjá 500 börnum (frá fæðingu til < 18 ára) með staðfest brátt bláæðasegarek. Í rannsókninni voru 276 börn á aldrinum 12 til < 18 ára, 101 barn var á aldrinum 6 til < 12 ára, 69 börn voru á aldrinum 2 til < 6 ára og 54 börn voru á aldrinum < 2 ára.

Gerð bláæðasegareks var ýmist flokkuð sem bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg (CVC-VTE; 90/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 37/165 sjúklingar í samanburðarhópnum), segamyndun í bláæðastokki heila (CVST; 74/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 43/165 sjúklingar í samanburðarhópnum) eða allar aðrar gerðir þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum (bláæðasegarek af annarri gerð en í tengslum við miðlægan æðalegg; 171/335 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban, 85/165 sjúklingar í samanburðarhópnum). Algengasta gerð segamyndunar hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára var bláæðasegarek af annarri gerð en í tengslum við miðlægan æðalegg, sem kom fram hjá 211 (76,4%); hjá börnum á aldrinum 6 til < 12 ára og á aldrinum 2 til < 6 ára kom segamyndun í bláæðastokki heila fram hjá 48 (47,5%) og 35 (50,7%), í þessari röð; og hjá börnum á aldrinum < 2 ára kom bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg fram hjá 37 (68,5%). Engin börn < 6 mánaða með segamyndun í bláæðastokki heila voru í hópnum sem fékk rivaroxaban. Tuttugu og tveir af sjúklingunum með segamyndun í bláæðastokki heila voru með sýkingu í miðtaugakerfi (13 sjúklingar í hópnum sem fékk rivaroxaban og 9 sjúklingar í samanburðarhópnum).

Bláæðasegarek stafaði af viðvarandi, skammvinnnum eða bæði viðvarandi og skammvinnnum áhættuþáttum hjá 438 (87,6%) börnum.

Sjúklingar fengu fyrst meðferð með meðferðarskömmtum af UFH, LMWH eða fondaparinuxi í a.m.k. 5 daga og þeim var slembiröðuð 2:1 til að fá skammta sem aðlagðir voru líkamsþyngd af annað hvort rivaroxabani eða lyfi úr flokki sambera (heparín, K-vítamín hemlar) á 3 mánaða megin meðferðartímabili rannsóknarinnar (1 mánuður hjá börnum < 2 ára með bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg). Í lok megin meðferðartímabils rannsóknarinnar var myndgreining sem einnig var framkvæmd í upphafi endurtekin ef klíniskur möguleiki var á því. Hægt var að stöðva meðferð á þessum tímamarki eða halda henni áfram í allt að 12 mánuði ef rannsakandi ákvað slíkt (hjá börnum < 2 ára með bláæðasegarek í tengslum við miðlægan æðalegg í allt að 3 mánuði).

Aðalútkoma varðandi verkun var endurtekið bláæðasegarek með einkennum. Aðalútkoma varðandi öryggi var samsetning mikillar blæðingar og blæðingar sem var ekki mikil en hafði klíníska þýðingu. Allar útkomur varðandi verkun og öryggi voru metnar miðlægt af óháðri nefnd sem var blinduð hvað varðar skiptingu meðferðar. Niðurstöður varðandi verkun og öryggi er að finna í töflum 11 og 12 hér að neðan.

Vart varð við endurtekið bláæðasegarek hjá 4 af 335 sjúklingum í rivaroxaban hópnum og hjá 5 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Tilkynt var um samsetningu mikillar blæðingar og blæðingar sem var ekki mikil en hafði klíníska þýðingu hjá 10 af 329 sjúklingum (3%) sem fengu meðferð með rivaroxabani og hjá 3 af 162 sjúklingum (1,9%) sem fengu sambera. Tilkynt var um hreinan klínískan ávinning (endurtekið bláæðasegarek með einkennum og atvik með mikilli blæðingu) hjá 4 af 335 sjúklingum í rivaroxaban hópnum og hjá 7 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Álag af völdum sega gekk til baka samkvæmt endurtekinni myndgreiningu hjá 128 af 335 sjúklingum sem fengu meðferð með rivaroxabani og hjá 43 af 165 sjúklingum í hópnum sem fékk sambera. Þessar niðurstöður voru yfirleitt svipaðar hjá öllum aldurshópum. Í hópnum sem fékk rivaroxaban voru 119 börn (36,2%) með blæðingar sem komu fram við meðferð og í samanburðarhópnum voru 45 börn (27,8%) með blæðingar sem komu fram við meðferð.

Tafla 11: Verkunarniðurstöður í lok megin meðferðartímabilsins

Atvik	Rivaroxaban N=335*	Samberi N=165*
-------	-----------------------	-------------------

Endurtekið bláðasegarek (aðalútkoma varðandi verkun)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	5 (3,0%; 95% CI 1,2% – 6,6%)
Samsetning: endurtekið bláðasegarek með einkennum + versnun án einkenna við endurtekna myndgreiningu	5 (1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	6 (3,6%; 95% CI 1,6% – 7,6%)
Samsetning: endurtekið bláðasegarek með einkennum + versnun án einkenna + engin breyting kom fram við endurtekna myndgreiningu	21 (6,3%; 95% CI 4,0% – 9,2%)	19 (11,5%; 95% CI 7,3% – 17,4%)
Einkenni gengu til baka samkvæmt endurtekinni myndgreiningu	128 (38,2%; 95% CI 33,0% – 43,5%)	43 (26,1%; 95% CI 19,8% – 33,0%)
Samsetning: endurtekið bláðasegarek með einkennum + mikil blæðing (hreinn klínískur ávinningur)	4 (1,2%; 95% CI 0,4% – 3,0%)	7 (4,2%; 95% CI 2,0% – 8,4%)
Segarek í lungum, ýmist banvænt eða ekki	1 (0,3%; 95% CI 0,0% – 1,6%)	1 (0,6%; 95% CI 0,0% – 3,1%)

*Heildargreiningarþýði = öll börn sem var slembiraðað

Tafla 12: Öryggisniðurstöður í lok megin meðferðartímabilsins

	Rivaroxaban N=329*	Samberi N=162*
Samsetning: mikil blæðing + blæðing sem var ekki mikil en hafði klíniska þýðingu (aðalútkoma varðandi öryggi)	10 (3,0%; 95% CI 1,6% – 5,5%)	3 (1,9%; 95% CI 0,5% – 5,3%)
Mikil blæðing	0 (0,0%; 95% CI 0,0% – 1,1%)	2 (1,2%; 95% CI 0,2% – 4,3%)
Hvers kyns blæðing sem kom fram við meðferðina	119 (36,2%)	45 (27,8%)

*Öryggisgreiningarþýði = öll börn sem var slembiraðað og fengu a.m.k. 1 skammt af rannsóknarlyfi

Upplýsingar varðandi verkun og öryggi rivaroxabans voru að miklu leyti svipaðar hjá börnum með bláðasegarek og hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláðum/segarek í lungum, en hlutfall sjúklinga með hvers kyns blæðingu var hærri hjá börnum með bláðasegarek en hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláðum/segarek í lungum.

Sjúklingar með há-áhættu, þriggja mælinga jákvætt andfosfólípíð heilkenni

Í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn, sem kostuð var af rannsakandanum, með blinduðu mati á endapunkti, var rivaroxaban borið saman við warfarin hjá sjúklingum með sögu um segamyndun, greindir með andfosfólípíð heilkenni og í mikilli hættu á segareki (jákvæð mæling fyrir öll þrjú andfosfólípíð prófin: andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum, og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum). Rannsóknin var stöðvuð fyrr en ætlað var eftir innskráningu 120 sjúklinga vegna óhóflegs fjölda tilvika hjá sjúklingum í rivaroxaban arminum. Meðalgildi eftirfylgni var 569 dagar. 59 sjúklingum var slembiraðað til að fá 20 mg rivaroxaban (15 mg handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) <50 ml/mín.) og 61 til að fá warfarin (INR 2,0-3,0). Segarek kom fram hjá 12% sjúklinga sem var slembiraðað til að fá rivaroxaban (4 fengu heillaslag með blóðþurrð og 3 hjartadrep). Ekkert tilvik var tilkynnt fyrir sjúklinga sem var slembiraðað til að fá warfarin. Meiriháttar blæðing kom fram hjá 4 sjúklingum (7%) í rivaroxaban hópnum og 2 sjúklingum (3%) í warfarin hópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hafur fallið frá kröfum um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Svarya hjá öllum undirhópum barna vegna fyrirbyggjandi aðgerða við segarekstilfellum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á upplýsingum sem fengnar voru hjá fullorðnum.

Rivaroxaban frásogast hratt og nær hámarksþéttni (C_{max}) 2 - 4 klst. eftir inntöku taflnanna.

Frásög rivaroxabans um munn er næstum því algjört og aðgengi um munn er hátt (80 – 100%) fyrir 2,5 mg og 10 mg töflur, hvort sem sjúklingur er fastandi eða ekki. Samhliða fæðuinntaka hefur hvorki áhrif á AUC né C_{max} eftir 2,5 mg og 10 mg skammt.

Vegna minna frásogs var aðgengi um munn við föstu ákvarðað 66% fyrir 20 mg töflur. Þegar rivaroxaban 20 mg töflur voru teknar inn ásamt fæðu jókst meðal AUC um 39% samanborið við töfluinntöku við fastandi aðstæður, sem bendir til að frásög sé nánast algjört og aðgengi um munn sé hátt. Rivaroxaban 15 mg og 20 mg á að taka með fæðu (sjá kafla 4.2).

Við föstu eru lyfjahvörf rivaroxabans nokkurn veginn línuleg upp að u.þ.b. 15 mg skömmtum einu sinni á sólarhring. Sé fæðu neytt koma áhrif rivaroxaban 10 mg, 15 mg og 20 mg fram í hlutfalli við skammtastærð. Við stærri skammta minnkar aðgengi rivaroxabans vegna frásogs sem takmarkast af leysni og hraði frásogs minnkar með auknum skammti.

Breytileiki lyfjahvarfa rivaroxabans er í meðallagi og breytileiki milli einstaklinga (CV%) er á bilinu 30% til 40%.

Frásög rivaroxabans fer eftir því hvar í meltingarveginum það er losað. Ef rivaroxaban kyrni er losað í efri hluta smáþarma (proximal small intestine) er AUC 29% minna og C_{max} 56% minna en ef töflur eru teknar. Útsetning minnkar enn frekar ef rivaroxaban er losað í neðri hluta smáþarma (distal small intestine) eða risristli (ascending colon). Því á að forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal), þar sem það getur leitt til minnkaðs frásogs og tengdrar útsetningar fyrir rivaroxabani.

Sýnt var fram á jafngildi munndreififlagna samanborið við töfluna við 10 mg skammt á fastandi maga, sem og fyrir 20 mg skammtinn við mat.

Börn

Börn fengu rivaroxaban sem töflu eða mixtúru, dreifu meðan á fæðugjöf eða neyslu matar stóð eða stuttu eftir það, ásamt venjulegu magni af vökva til að tryggja örugga skömmtun fyrir börn.

Rivaroxaban frásogast vel eftir inntöku í formi töflu eða mixtúrukyrnis, dreifu hjá börnum rétt eins og hjá fullorðnum. Ekki sást munur á frásogshraða eða umfangi frásogs þegar notast var við töflur annars vegar eða mixtúrukyrni, dreifu hins vegar. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf eftir gjöf í bláæð hjá börnum og því er ekki vitað um nýtingu rivaroxabans hjá börnum. Vart varð við lækun á afstæðu aðgengi við aukningu skammta (í mg/kg líkamsþyngdar), sem gefur til kynna að frásög stærri skammta sé takmarkað jafnvel þegar þeir eru teknir með mat.

Taka skal rivaroxaban 20 mg töflur með fæðugjöf eða með mat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá fullorðnum er mikil, u.þ.b. 92% til 95% og er albúmín í sermi aðalbindipróteinið. Dreifingarrúmmál er í meðallagi, V_{ss} u.þ.b. 50 lítrar.

Börn

In vitro gögn benda ekki til þess að neinn munur sem skiptir máli sé á próteinbindingu rivaroxabans í plasma hjá börnum þvert á mismunandi aldurshópa eða borið saman við fullorðna. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf eftir gjöf rivaroxabans í bláæð hjá börnum. V_{ss} gildi sem metið er með þýðislikani fyrir lyfjahvörf hjá börnum (aldursbil 0 til < 18 ár) eftir inntöku rivaroxabans er háð líkamsþyngd og hægt er að lýsa því með hlutfallsvexti (allometric function) með að meðaltali 113 l fyrir einstakling með líkamsþyngd sem nemur 82,8 kg.

Umbrot og brotthvarf

Af gefnum rivaroxaban skammti hjá fullorðnum brotna u.þ.b. 2/3 niður og útskilst helmingur þess um nýru og hinn helmingurinn með hægðum. Síðasti þriðjungurinn af gefnum skammti skilst út um nýru sem óbreytt virkt efni í þvagi, aðallega með virkri nýrnaseytingu.

Rivaroxaban umbrotnar eftir CYP3A4, CYP2J2 og CYP- óháðum ferlum. Oxun morfólínonþáttarins og vatnsrof amíðtengjanna eru helstu lífrænu umbrotin. Samkvæmt in vitro rannsóknum er rivaroxaban hvarfefni flutningspróteinsins P-gp (P-glýkópróteins) og Bcrp (breast cancer resistance protein).

Óbreytt rivaroxaban er mikilvægasta efnið í plasma hjá mönnum, engin mikilvæg eða virk umbrotsefni í blóði eru til staðar. Með úthreinsun um 10 l/klst. er rivaroxaban skilgreint sem lyf með litla úthreinsun. Eftir gjöf 1 mg skammts í bláæð er helmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 4,5 klst. Eftir inntöku takmarkast brotthvarf af frásogshraða. Brotthvarf rivaroxabans úr plasma á sér stað með endanlegum helmingunartíma 5 til 9 klst. hjá ungum einstaklingum og með endanlegum helmingunartíma 11 til 13 klst. hjá öldruðum.

Börn

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um umbrot hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi lyfjahvörf eftir gjöf rivaroxabans í bláæð hjá börnum. Áætluð úthreinsun samkvæmt þýðislikani fyrir lyfjahvörf hjá börnum (aldursbil 0 til < 18 ár) eftir inntöku rivaroxabans er háð líkamsþyngd og hægt er að lýsa henni með hlutfallsvexti (allometric function) með að meðaltali 8 l/klst. fyrir einstakling með líkamsþyngdina 82,8 kg. Margfeldismeðaltalsgildi fyrir helmingunartíma í blóði (t_{1/2}) samkvæmt þýðislikani fyrir lyfjahvörf lækka með lægri aldri og eru á bilinu 4,2 klst. hjá unglingum til u.þ.b. 3 klst. hjá börnum á aldrinum 2-12 ára og niður í 1,9 klst. hjá börnum á aldrinum 0,5-< 2 ára og 1,6 klst. hjá börnum yngri en 0,5 ára.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum eða lyfhrifum milli fullorðinna kvenkyns og karlkyns sjúklinga. Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá drengjum og stúlkum.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar höfðu hærri plasmabéttni en yngri sjúklingar, með AUC gildi að meðaltali um það bil 1,5 falt herra, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent total clearance) og nýrnaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum.

Mismunandi þyngdarflokkar

Áhrif líkamsþyngdar á plasmabéttni rivaroxabans, þ.e. þess að sjúklingar væru mjög léttir eða mjög þungir (< 50 kg eða > 120 kg) voru væg (innan við 25%) hjá fullorðnum. Engin þörf er á aðlögun skammta.

Skömmtun rivaroxabans hjá börnum er byggð á líkamsþyngd. Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á áhrif van- eða ofþyngdar á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá börnum.

Mismunur milli kynþátta

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram hjá fullorðnum á milli hvíttra, svartra, rómanskra, japanskra og kínverskra sjúklinga með tilliti til lyfjahvarfa og lyfhrifa rivaroxabans.

Könnunargreining sýndi engan mun sem skipti máli á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá japönskum eða kínverskum börnum eða asískum börnum frá öðrum löndum en Japan og Kína, samanborið við heildarþýði barna.

Skert lifrarstarfsemi

Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh A) sýndu aðeins minniháttar breytingar á lyfjahvörfum (að meðaltali 1,2 falda aukningu á AUC), næstum sambærilega við heilbrigðan samanburðarhóp. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (flokkuð sem Child Pugh B), varð marktæk aukning á meðalgildi

AUC rivaroxabans eða 2,3 föld aukning samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. AUC óbundins lyfs jókst 2,6 falt. Nýrnaútskilnaður rivaroxabans hjá þessum sjúklingum hafði einnig minnkað, svipað og hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Hömlun á virkni Xa jókst 2,6 falt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða og PT lengdist á sama hátt 2,1 falt. Sjúklingar með meðalskerta lifrarstarfsemi voru næmari fyrir rivaroxabani sem varð til þess að halli PK/PD varð meiri á PT-þéttniferlinum.

Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur af flokki Child Pugh B og C (sjá kafla 4.3).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Aukning varð á útsetningu fyrir rivaroxabani hjá fullorðnum sem samsvaraði skerðingu á nýrnastarfsemi, eins og hún var metin með mælingum á kreatínín úthreinsun. Hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín.) og verulega (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi var plasmabéttni rivaroxabans (AUC) 1,4 falt, 1,5 falt og 1,6 falt aukin í hverju tilviki fyrir sig. Samsvarandi aukning á lyfhrifum var meira áberandi. Hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerta nýrnastarfsemi var heildarhömlun á virkni storkuþáttar Xa aukin 1,5 falt 1,9 falt og 2,0 falt í hverju tilviki fyrir sig, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. PT lenging var á sama hátt aukin 1,3 falt, 2,2 falt og 2,4 falt í hverju tilviki fyrir sig. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.

Vegna mikillar próteinbindingar rivaroxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja það með skilun.

Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. Gæta skal varúðar við notkun rivaroxabans hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn 1 árs eða eldri með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²).

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum

Hjá sjúklingum sem fengu 20 mg rivaroxaban einu sinni á dag sem meðferð við bráðu djúpbláðasegareki var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) 2 – 4 klst. eftir skammt 215 (22 - 535) mikróg/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 32 (6 - 239) mikróg/l (gróflega áætlaður hámarks- og lágmarksstyrkur yfir skammtabilið).

Hjá börnum með brátt bláðasegarek sem fengu rivaroxaban aðlagð þyngd sem olli svipaðri útsetningu og hjá fullorðnum með segamyndun í djúplægum bláæðum sem fengu 20 mg skammt einu

sinni á dag, var margfeldismeðaltalsþéttni (90% bil) við sýnatöku nokkurn veginn hámarks- og lágmarksþéttni yfir skammtabilið eins og sjá má í samtantekt í töflu 13.

Tafla 13: Tölfræðisamantekt (margfeldismeðaltal (90% bil)) á plasmabéttni rivaroxabans við jafnvægi (mikróg/l), eftir skammtaáætlun og aldri

Skammtabil								
Einu sinni á dag	N	12 -<18 ára	N	6 -<12 ára				
2,5-4 klst. síðar	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 klst. síðar	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
Tvisvar á dag	N	6 -<12 ára	N	2 -<6 ára	N	0,5 -<2 ára		

2,5-4 klst. síðar	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	Ekki reiknað		
10-16 klst. síðar	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (ekki reiknað - ekki reiknað)		
Þrisvar á dag	N	2 -<6 ára	N	Fæðing -<2 ára	N	0,5 -<2 ára	N	Fæðing -<0,5 ára
0,5-3 klst. síðar	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 klst. síðar	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)

Gildum undir lægri mörkum mælinga (LLOQ) var skipt út fyrir 1/2 LLOQ við tölfræðiútreikning (LLOQ = 0,5 mcg/l).

Lyfjahlvörf/lyfhrif

Lyfjahlvarfa/lyfhrifa (PK/PD) sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og nokkurra PD endapunkta (hömlun á Xa, PT, aPTT, Heptest) hefur verið metið eftir gjöf á breiðu skammtabili (5 - 30 mg tvisvar á dag). Sambandið á milli plasmabéttni rivaroxabans og virkni Xa er best lýst með Emax líkani. Niðurstöðum fyrir PT er yfirleitt betur lýst með línulegum skurðpunkti (líkani). Hallinn er töluvert mismunandi og fer eftir prófefni PT. Þegar Neoplastin PT var notað var upphafsgildi PT u.þ.b. 13 s og hallinn í kringum 3 til 4 s/(100 míkróg/l). Niðurstöður PK/PD greiningar í II. og III. stigs rannsóknum var í samræmi við niðurstöður sem fengust hjá heilbrigðum einstaklingum.

Börn

Upplýsingar um öryggi og verkun liggja ekki fyrir hvað varðar ábendinguna fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslaga og segareki hjá sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms, hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungviði.

Þau áhrif sem komu í ljós í rannsóknum á eiturverkanir eftir endurtekna skammta voru aðallega vegna aukinna lyfhrifa rivaroxabans. Hjá rottum sást aukin plasmabéttni IgG og IgA við útsetningu sem hefur klínísku þýðingu.

Engin sjáanleg áhrif voru á frjósemi karlkyns- eða kvenkyns rotta. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eituráhrif á æxlun sem tengist lyfjafræðilegri verkun rivaroxabans (t.d. blæðingar). Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (missir fangs eftir hreiðrun (post-implantation loss), seinkuð beinmyndun/áframhaldandi beinmyndun, fjöldi ljósra bletta í lifur) og aukin tíðni algengra fæðingargalla, sem og breytingar á fylgju komu í ljós við plasmabéttni sem hefur klínísku þýðingu. Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu kom minni lífvænleiki í ljós hjá afkvæmum eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður.

Rivaroxaban var prófað hjá rottuungum sem allt að 3 mánaða meðferð sem hófst á 4. degi eftir got og sást aukning á blæðingum í heila (periinsular haemorrhage) sem ekki tengdist skammtastærð. Engin merki komu fram um sértækar eiturverkanir á marklíffæri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Póvídón K30
Macrogolglýseról hýdroxýstearat
Natríumlárylsúlfat
Súkralósi
Maltódestrín
Rautt járnnoxíð
Piparmyntubragðefni
Trietýlsítrat
Glýseról

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið á að geyma í upprunalegum umbúðum og ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver munndreififlaga er pökkuð í 4 ply lagskiptar pakkningar (þ.e. pappír/PET/ál/PE-skammtapoka)

Pakkningastærðir

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðsluefni fyrir alla lækna sem ætla má að ávísi lyfinu/noti Svarya áður en lyfið er markaðssett. Markmið fræðsluefnisins er að auka meðvitund um hugsanlega hættu á blæðingu við Svarya meðferð og gefa leiðbeiningar um hvernig á að takmarka áhættuna.

Fræðsluefni fyrir lækna á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar til lækna sem ávísa lyfinu
- Öryggiskort fyrir sjúklinga [Texta má finna í Viðauka III]

Markaðsleyfishafi verður að samþykkja innihald og gerð leiðbeininga fyrir lækna, ásamt áætlun um samskipti í samráði við yfirvöld í hverju landi, áður en fræðsluefninu er dreift á hverjum stað.

Leiðbeiningar til lækna sem ávísa lyfinu skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði er varða öryggi:

- Upplýsingar um þýði sem gæti verið í aukinni blæðingarhættu
- Ráðleggingar um skammtalækkun fyrir áhættuhópa
- Leiðbeiningar um hvernig skipt er af eða yfir á rivaroxaban meðferð
- Nauðsyn þess að taka 15 mg og 20 mg töflur inn með mat
- Hvernig meðhöndla á ofskömmtun

- Notkun storkuprófa og túlkun þeirra
- Að allir sjúklingar skulu fá leiðbeiningar um:
 - Merki eða einkenni um blæðingu og hvenær leita á til heilbrigðisstarfsfólks
 - Mikilvægi meðferðarheldni
 - Nauðsyn þess að taka 15 mg og 20 mg töflur inn með mat
 - Nauðsyn þess að bera ávallt á sér Öryggiskort fyrir sjúklinga, sem fylgir með hverjum pakka
 - Nauðsyn þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmann um að þeir séu að taka Xarelto þurfi þeir að gangast undir skurðaðgerð eða inngrip

Markaðsleyfishafi skal einnig láta Öryggiskort fyrir sjúkling fylgja með hverjum pakka af lyfinu, en texta kortsins má finna í Viðauka III.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM SKAL TILGREINA Á YTRA UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Svariya 10 mg munndreififlögur

Rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreififlaga inniheldur 10 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makróglýserólhýdroxýstearat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreififlaga

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1994/001 – 10 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)
EU/1/25/1994/002 – 30 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Svariya 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM SKAMMTAÞOKA

1. HEITI LYFS

Svariya 10 mg munndreiflögur

Rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Afhýðið hér

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Svariya 15 mg munndreififlögur

Rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreififlaga inniheldur 15 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makróglýserólhýdroxýstearat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreififlaga

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1994/003 – 10 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)
EU/1/25/1994/004 – 30 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR Á BLINDRALETURI

Svariya 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM POKAR

1. HEITI LYFS

Svariya 15 mg munndreiflögur

Rivaroxaban

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

MIKIÐ

5. ANNAÐ

Afhýðið hér

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Svariya 20 mg munndreififlögur

Rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreififlaga inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makróglýserólhýdroxýstearat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreififlaga

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn áður en lyfið er notað.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1994/005 – 10 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)
EU/1/25/1994/006 – 30 x 1 munndreififlaga (einingaskammtur)

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR Á BLINDRALETURI

Svariya 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM POKAR

1. HEITI LYFS

Svariya 20 mg munndreififlögur

Rivaroxaban

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Koanaa Healthcare Spain, S.L.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Afhýðið hér

ÖRYGGISKORT SJÚKLINGS

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg Munndreififlaga]

Öryggiskort sjúklings

Shilpa (merki)

Svariya 10 mg (reitur til að haka í við ávísan skammt)

Svariya 15 mg (reitur til að haka í við ávísan skammt)

Svariya 20 mg (reitur til að haka í við ávísan skammt)

♦ **Hafðu kortið alltaf á þér.**

♦ **Sýndu öllum læknum og tannlæknum kortið áður en meðferð er hafin.**

Ég er í blóðþynningarmeðferð með Svariya (rivaroxaban)

Nafn:

Heimilisfang:

Fæðingardagur:

Þyngd:

Önnur lyf / sjúkdómar:

Í neyðartilviki skal hafa samband við:

Nafn læknis:

Símanúmer læknis:

Stimpill læknis:

Einnig skal hafa samband við:

Nafn:

Símanúmer:

Tengsl:

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

♦ Ekki skal notast við INR gildi þar sem þau eru ekki áreiðanleg mæling á blóðþynnandi verkun Svariya.

Hvað þarf ég að vita um Svariya?

♦ Svariya er blóðþynnandi og ver þig fyrir myndun hættulegra blóðtappa.

♦ Svariya verður að taka nákvæmlega eins og læknirinn mælir fyrir um. Til þess að tryggja sem besta vörn gegn blóðtöppum skal passa að **gleyma aldrei skammti**.

♦ Þú mátt ekki hætta töku Svariya nema ræða við lækninn fyrst því hættan á blóðtöppum getur aukist.

♦ Láttu lækninn vita um öll önnur lyf sem þú notar, hefur nýlega notað eða ætlar þér að nota, áður en þú hefur notkun Svariya.

♦ Upplýstu lækninn um að þú notir Svariya áður en þú undirgengst skurðaðgerð eða aðrar aðgerðir.

Hvenær á ég að hafa samband við lækninn?

Þegar blóðþynningarlyf eins og Svariya eru tekin er mikilvægt að gera sér grein fyrir hugsanlegum aukaverkunum. Algengasta aukaverkunin er blæðing. Ekki hefja töku Svariya ef þú veist að þú ert í hættu á blæðingu, nema ræða það við lækninn fyrst. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einkennum blæðingar, svo sem:

♦ verkjum

♦ þrota eða óþægindum

♦ höfuðverk, svima eða slappleika

♦ óvenjulegu mari, blóðnös, tannholdsblæðingu, blæðingu frá sárum sem varir í langan tíma

♦ meira tíðablóði eða blæðingu frá leggöngum en venjulega

♦ blóði í þvagi sem getur verið bleikt eða brúnt, rauðum eða svörtum hægðum

♦ blóði í hósta eða blóði í uppsölu eða einhverju sem líkist kaffikorgi

Hvernig á ég að taka Svariya?

♦ Til þess að ná hámarksvernd gegn blóðtöppum, Svariya

- 10 mg er hægt að taka með eða án fæðu

- 15 mg verður að taka með mat

- 20 mg verður að taka með mat

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Svariya 10 mg munndreififlögur

rivaroxaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Svariya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Svariya
3. Hvernig nota á Svariya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Svariya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Svariya og við hverju það er notað

Svariya inniheldur virka efnið rivaroxaban og er notað hjá fullorðnum til að

- koma í veg fyrir blóðtappa í bláæðum eftir aðgerð þar sem skipt var um mjaðmar- eða hnélið. Læknirinn hefur ávísað lyfinu vegna þess að eftir aðgerð ertu í aukinni hættu á að fá blóðtappa.
- til að meðhöndla blóðtappa í bláæðum í fótunum (segarek í djúpum bláæðum) og í æðum lungna (segarek í lungum) og til að fyrirbyggja frekari myndun blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

Svariya tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Það verkar með því að hindra virkni blóðstorkupáttar (þáttur Xa) og dregur þannig úr tilhneigingu til blóðtappamyndunar.

2. Áður en byrjað er að nota Svariya

Ekki má nota Svariya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivaroxabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með verulega blæðingu
- ef þú ert með sjúkdóm eða ástand í einhverju líffæri líkamans sem eykur hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverka eða blæðingu í heila, hefur nýlega undirgengist aðgerð á heila eða auga)
- ef þú tekur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun (t.d. warfarín, dabigatran, apixaban eða heparín), nema þegar verið er að breyta um segavarnarmeðferð eða þegar þú færð heparín um æðalegg í blá- eða slagæð til að halda honum opnum
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem veldur aukinni hættu á blæðingu
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti

Ef eitthvað af þessu á við um þig áttu ekki að taka Svariya, heldur ræða við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Svariya er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Svariya

- ef hætta á blæðingum er auðin sem getur verið raunin ef um er að ræða:
 - miðlungs eða alvarlegan nýrnasjúkdóm, þar sem nýrnastarfsemi getur haft áhrif á magn af virku lyfi í líkamanum
 - notkun annarra lyfja til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun (t.d. warfarín, dabigatran, apixaban eða heparín), þegar segavarnarmeðferð er breytt eða þú færð heparín um æðalegg í blá- eða slagæð til að halda honum opnum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Svarya“)
 - blæðingasjúkdóm
 - mjög háan blóðþrýsting, án fullnægjandi meðferðar
 - kvilla í maga eða görnum sem geta leitt til blæðinga, t.d. bólgu í görnum eða maga eða bólgu í vélinda, t.d. vegna vélindabakflæðis (kvilli þar sem magainnihald gengur upp í vélindað) eða æxla í maga eða þörmum, þvagfærum eða kynfærum
 - æðavandamál í augnbotnum (sjónhimnukvillar)
 - lungnasjúkdómur þar sem berkjurnar hafa víkkað og eru fullar af greftri (bronchiectasis) eða saga um blæðingu í lungum
- ef þú ert með gervihjartaloku
- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni
- ef lækinn telur að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur eða ef fyrirhugað er að beita annarri meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum þínum.

Áður en meðferð með Svarya hefst þarftu að **greina læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu á við um þig**. Lækinn mun ákveða hvort þú færð lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Ef þú þarft að fara í aðgerð

- er mjög mikilvægt að taka Svarya fyrir og eftir aðgerðina, á nákvæmlega þeim tímum sem lækinn hefur sagt til um
- Ef aðgerðin sem þú gengst undir mun fela í sér að lagður verði mænuleggur eða gerð mænustunga til inndælingar (t.d. utanbastsdeyfing eða mænudeyfing til að draga úr verkjum):
 - er mjög mikilvægt að taka Svarya á nákvæmlega þeim tímum sem lækinn hefur sagt til um
 - greindu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótleggjum eða vandamálum með hægðir eða þvag eftir deyfinguna, því að þá er nauðsynlegt að bregðast við því án tafar.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Svarya 10 mg taflna fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Fullnægjandi upplýsingar um notkun fyrir börn og unglinga eru ekki fyrir hendi.

Notkun annarra lyfja samhliða Svarya

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

- Ef þú tekur
 - ákveðin lyf við sveppasýkingum (t.d. fluconazól, itraconazól, voriconazól, posaconazól), nema þau séu eingöngu til útvortis notkunar
 - ketoconazól töflur (notaðar til að meðhöndla Cushings heilkenni, þegar líkaminn framleiðir of mikið magn kortisóls)
 - ákveðin sýklalyf (t.d. clarithromycín, erythromycín)
 - ákveðin veirulyf gegn HIV/alnæmi (t.d. ritónavír)
 - önnur lyf sem draga úr blóðstorknun (t.d. enoxaparin eða klópídógregl og K vítamín hemlar eins og warfarín og acenocoumaról)
 - bólgueyðandi verkjalyf (t.d. naproxen eða asetýlsalisýlsýra)

- drónedarone, lyf við óreglulegum hjartslætti
- ákveðin lyf til að meðhöndla þunglyndi (sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI) eða serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI))

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur Svarya, þar sem áhrif þess geta aukist. Læknirinn mun ákveða hvort þú fáið lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Telji læknirinn að þú sért í aukinni hættu á sáramyndun í maga eða görnum, getur verið að hann velji einnig að nota fyrirbyggjandi meðferð við sárum.

- Ef þú tekur

- ákveðin lyf við flogaveiki (fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital)
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf við þunglyndi
- rífampicín, sýklalyf

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur Svarya, þar sem áhrif þess geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú fáið Svarya og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má taka Svarya ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Ef það er mögulegt að þú getir orðið þunguð, þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Svarya. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur lyfið skaltu tafarlaust segja læknum frá því og hann mun ákveða hvaða meðferðar þú þarfnast.

Akstur og notkun véla

Svarya getur valdið sundli (algeng aukaverkun) eða yfirliði (sjaldgæf aukaverkun) (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Akið ekki eða hjólið og notið hvorki tæki né vélar ef þessi einkenni koma fram.

Svarya inniheldur makróglýserólhýdroxýsterat og natríum

Macroglycerol hydroxystearat getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Svarya

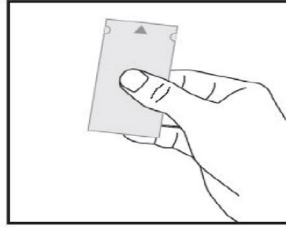
Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig á að nota lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Svarya 10 mg munndreififlögur eru til inntöku og þær má taka með eða án matar og einnig með eða án vatns. Leyfðu flögunni að sundrast í munninum áður en þú gleypir hana með munnvatni.

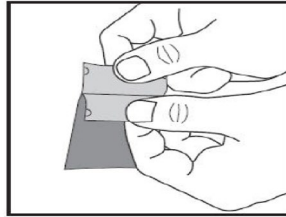
Leiðbeiningar um meðhöndlun Svarya

Mikilvægt: Ekki má meðhöndla munndreififlöguna með blautum höndum.

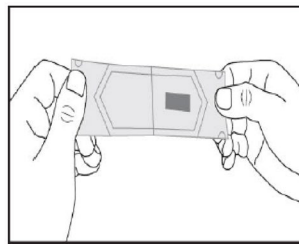
- a) Taktu skammtapokann, finndu örina á styttri hliðinni og haltu umbúðunum þannig að þessi hlið snúi upp.



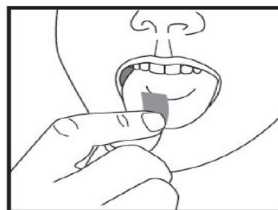
b) Afhýddu varlega báða hluta umbúðanna í sundur við örina. Nú getur þú haldið hvorum hluta fyrir sig milli þumals og vísifingurs, með annan handlegg fyrir hvern hlut.



c) Rífið báða hluta umbúðanna varlega í gagnstæðar áttir þar til þeir aðskiljast. Munndreififlagan sést nú og liggur á öðrum hluta umbúðanna.



d) Taktu munndreififlöguna með þurrum fingrum úr skammtapokanum og settu hana beint á tunguna. Hún leysist fljótt upp og auðvelt er að kyngja henni.



Hve mikið á að taka

- Til að koma í veg fyrir blóðtappa í bláæðum eftir aðgerð þar sem skipt var um mjaðmar- eða hnélið.
Ráðlagður skammtur er ein 10 mg tafla af Svarya einu sinni á dag.
- Til að meðhöndla blóðtappa í bláæðum fóta og blóðtappa í æðum lungna og til að fyrirbyggja að blóðtappar myndist að nýju.
Eftir a.m.k. 6 mánaða meðferð við blóðtappa er ráðlagður skammtur annaðhvort ein 10 mg tafla einu sinni á dag eða ein 20 mg tafla einu sinni á dag. Læknirinn hefur ávísað þér Svarya 10 mg einu sinni á dag.

Svarya 10 mg munndreifitöflu má taka með eða án matar.

Hvenær á að taka Svariya

Taktu töfluna á hverjum degi, svo lengi sem lækinn segir þér að gera það.
Reyndu að taka töfluna alltaf á sama tíma á hverjum degi, en það hjálpar þér að muna eftir henni.
Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú þarft að halda meðferð áfram.

Til að koma í veg fyrir blóðtappa í bláðum eftir aðgerð þar sem skipt var um mjaðmar- eða hnélið:
Taktu fyrstu töflu 6 - 10 klukkustundum eftir aðgerðina.
Ef þú hefur gengist undir stóra aðgerð á mjöðm áttu venjulega að taka töflurnar í 5 vikur.
Ef þú hefur gengist undir stóra aðgerð á hné áttu venjulega að taka töflurnar í 2 vikur.

Ef stærri skammtur af Svariya en mælt er fyrir um er tekinn

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur tekið of margar Svariya töflur. Of margar Svariya töflur auka hættu á blæðingum.

Ef gleymist að taka Svariya

Ef þú hefur gleymt skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Taktu næstu töflu daginn eftir og haltu síðan áfram að taka töflu einu sinni á dag eins og venjulega.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Svariya

Ekki hætta að taka Svariya án þess að tala við lækinn fyrst, þar sem Svariya kemur í veg fyrir alvarlegt sjúkdómsástand.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Svariya valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Svariya valdið blæðingum sem geta hugsanlega verið lífshættulegar. Miklar blæðingar geta leitt til skyndilegs falls í blóðþrýstingi (lost). Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ef til vill ekki greinilegar.

Greindu læknum tafarlaust frá því, ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Merki um blæðingu**

- blæðingu í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífleiki í hálsi. Alvarlegt neyðarástand. Leitið lækni aðstoðar tafarlaust!)
- langvarandi eða mikla blæðingu
- óvenjulegt máttleysi, þreytu, fölvu, sundl, höfuðverk, óútskýrðan þrota, mæði, brjóstverk eða hjartaöng.

Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta meðferðinni.

- **Merki um alvarleg viðbrögð í húð**

- svæsin útbrot sem breiðast út, blöðrur eða sár á slímhúð, t.d. í munni eða augum (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju).
- lyfjaviðbrögð sem valda útbrotum, hita, bólgu í innri líffærum, röskunum á blóðmynd og almennum veikindum (DRESS-heilkenni).

Þessar aukaverkanir koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

- **Merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð**

- þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða koki; kyngingarferfiðleikum; ofsakláða og öndunarferfiðleikum; skyndilegu blóðþrýstingsfalli.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð koma örsjaldan fyrir (bráðafnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmislost; getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) eða eru sjaldgæf (ofsabjúgur og ofnæmisbjúgur, geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna sem getur leitt til fölvva á húð, máttleysis eða mæði
- blæðing í maga eða görnum, blæðing frá þvag- eða kynfærum (þar með talið blóð í þvagi og mikil tíðablæðing), blóðnasir, blæðing í gómum
- blæðing í auga (þar með talin blæðing í augnhvítu)
- blæðing í vef eða í líkamshol (margúll, marblettir)
- hósti með blóðugum uppgangi
- blæðing í húð eða undir húð
- blæðing eftir aðgerð
- blóð eða vökvi seytla úr skurðsári
- þroti í útlimum
- verkir í útlimum
- truflun á starfsemi nýrna (getur komið fram í rannsóknum sem lækirinn ákveður)
- sótthiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði eða uppköst, hægðatregða, niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur (einkenni geta verið sundl eða yfirlið þegar staðið er upp)
- þróttleysi og orkuleysi (máttleysi, þreyta), höfuðverkur, sundl
- útbrot, kláði í húð
- blóðrannsóknir geta sýnt aukningu ákveðinna lifrarentsímna

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blæðing í heila eða í höfuðkúpu (sjá hér fyrir ofan, merki um blæðingu)
- blæðing í lið með verkjum og þrota
- blóðflagnafæð (lítill fjöldi blóðflagna, sem taka þátt í storknun blóðsins)
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. í húð
- truflun á starfsemi lifrar (getur komið fram í rannsóknum sem lækirinn ákveður)
- blóðrannsóknir geta sýnt hækkun á bílirúbíni, hækkun ákveðinna ensímna í brisi eða lifur eða fjölgun blóðflagna
- yfirlið
- vanlíðan
- hraðari hjartsláttur
- munnþurrkur
- ofsakláði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- blæðing í vöðva
- gallteppa (minnkað gallflæði), lifrabólga, þ.m.t. lifrarfrumuskemmdir
- gulnun húðar og augna (gula)
- staðbundinn þroti
- samsöfnun blóðs (margúll) í nára vegna vandamála við hjartaaðgerð þar sem æðaleggur er þræddur í slagæð í nára (sýndargúlpur)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- uppsöfnun rauðkyrninga, tegundar hvítra blóðfrumna sem veldur bólgu í lungum (rauðkyrningalungnabólga)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- nýrnabilun eftir alvarlega blæðingu
- blæðing í nýrunum, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til skerðingar á nýrnastarfsemi (nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum)

- aukinn þrýstingur í vöðva í fótlegg eða handlegg eftir blæðingu, sem veldur verk, bólgu, breytingu á skynjun, dofa eða lömum (skert blóðflæði eftir blæðingu (rýmisheilkenni))

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á X

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverjum skammtapoka á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Lyfið á að geyma í upprunalegum umbúðum og ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivaroxaban Koana inniheldur

- - Virka innihaldsefnið er Rivaroxaban
- - Önnur innihaldsefni eru
- - Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, póvídón K30, makrógólglycerólhýdroxýstearat, natríumlárylsúlfat, súkralósi, maltódestrín, rautt járnóxið, piparmintubragðefni, trítýlsítrat, glýceról

Lýsing á útliti Rivaroxaban og pakkingastærðir

Svariya 10 mg munndreififlaga er ljósrauð, réttthyrnd, þunn flaga sem leysist upp í munni.

Hver munndreififlaga er pökkuð í 4 ply lagskiptar pakkingar (þ.e. pappír/PET/ál/PE-skammtapoka)

Pakkingastærðir

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Koanaa Healthcare Spánn, S.L.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Svariya 15 mg munndreiflögur

Svariya 20 mg munndreiflögur

rivaroxaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Svariya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Svariya
3. Hvernig nota á Svariya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Svariya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Svariya og við hverju það er notað

Svariya inniheldur virka efnið rivaroxaban.

Svariya er notað hjá fullorðnum:

- til að koma í veg fyrir blóðtappa í heila (heilaslag) og öðrum æðum í líkama þínum ef þú ert með óreglulegan hjartslátt sem kallaður er gáttatif án lokusjúkdóms.
- til að meðhöndla blóðtappa í bláæðum í fótunum (segarek í djúpum bláæðum) og í æðum lungna (segarek í lungum) og til að fyrirbyggja frekari myndun blóðtappa í æðum í fótum og/eða lungum.

Svariya er notað hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með líkamsþyngd 30 kg eða meira:

- til að meðhöndla blóðtappa og koma í veg fyrir endurkomu blóðtappa í bláæðum eða lungnaæðum, eftir upphafsmeðferð með stungulyfjum til að meðhöndla blóðtappa í a.m.k. 5 daga.

Svariya tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Það verkar með því að hindra virkni blóðstorkubáttar (þáttur Xa) og dregur þannig úr tilhneigingu til blóðtappamyndunar.

2. Áður en byrjað er að nota Svariya

Ekki má nota Svariya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rivaroxabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með verulega blæðingu
- ef þú ert með sjúkdóm eða ástand í einhverju líffæri líkamans sem eykur hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverka eða blæðingu í heila, hefur nýlega undirgengist aðgerð á heila eða auga)
- ef þú tekur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun (t.d. warfarín, dabigatran, apixaban eða heparín), nema þegar verið er að breyta um segavarnarmeðferð eða þegar þú færð heparín um æðalegg í blá- eða slagæð til að halda honum opnum

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem veldur aukinni hættu á blæðingu
- ef þú ert þunguð eða ert með barn á brjósti

Ef eitthvað af þessu á við um þig **áttu ekki að taka Svariya, heldur ræða við lækinn.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Svariya er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Svariya

- ef hættu á blæðingum er aukin sem getur verið í tilfellum eins og við:
 - alvarlegan nýrnasjúkdóm hjá fullorðnum og í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm hjá börnum og unglingum, þar sem nýrnastarfsemi getur haft áhrif á magn af virku lyfi í líkamanum
 - notkun annarra lyfja til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun (t.d. warfarín, dabigatran, apixaban eða heparín), þegar segavarnarmeðferð er breytt eða þú færð heparín um æðalegg í blá- eða slagæð til að halda honum opnum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Svariya“)
 - blæðingásjúkdóm
 - mjög háan blóðþrýsting, án fullnægjandi meðferðar
 - kvilla í maga eða görnum sem geta leitt til blæðinga, t.d. bólgu í görnum eða maga eða bólgu í vélinda, t.d. vegna vélindabakflæðis (kvilli þar sem magainnihald gengur upp í vélinda) eða æxla í maga eða þörmum, þvagfærum eða kynfærum
 - æðavandamál í augnbotnum (sjónhimnukvillar)
 - lungnasjúkdóm með útvíkkuðum lungnaþípum fullum af greftri (bronchiectasis), eða hefur áður fengið blæðingu í lunga
- ef þú ert með gervihjartaloku
- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni
- ef lækinn telur að blóðþrýstingur þinn sé óstöðugur eða ef fyrirhugað er að beita annarri meðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja blóðtappa úr lungum þínum

Áður en meðferð með Svariya hefst þarftu að **greina læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu á við um þig**. Lækinn mun ákveða hvort þú færð lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Ef þú þarft að fara í aðgerð

- er mjög mikilvægt að taka Svariya fyrir og eftir aðgerðina, á nákvæmlega þeim tímum sem lækinn hefur sagt til um
- Ef aðgerðin sem þú gengst undir mun fela í sér að settur verði upp mænuleggur eða gerð mænustunga til inndælingar (t.d. utanbastsdeyfing eða mænudeyfing til að draga úr verkjum):
 - er mjög mikilvægt að taka Svariya fyrir og eftir inndælingu eða fjarlægingu mænuleggs á nákvæmlega þeim tímum sem lækinn hefur sagt til um
 - greindu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótleggjum eða vandamálum með hægðir eða þvag eftir deyfinguna, því að þá er nauðsynlegt að bregðast við því án tafar.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Svariya munndreififlagna fyrir börn með minni líkamsþyngd en 30 kg. Fullnægjandi upplýsingar um notkun Svariya við ábendingum fyrir fullorðna eru ekki fyrir hendi fyrir börn og unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Svariya

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

- Ef þú tekur

- ákveðin lyf við sveppasýkingum (t.d. fluconazól, itraconazól, voriconazól, posaconazól), nema þau séu eingöngu til útvortis notkunar
- ketoconazól töflur (notaðar til að meðhöndla Cushings heilkenni, þegar líkaminn framleiðir of mikið magn kortisóls)
- ákveðin sýklalyf (t.d. clarithromycín, erythromycín)
- ákveðin veirulyf gegn HIV/alnæmi (t.d. ritónavír)
- önnur lyf sem draga úr blóðstorknun (t.d. enoxaparin, klópídógrél eða K vítamín hemlar eins og warfarín og acenokumaról)
- bólgueyðandi verkjalyf (t.d. naproxen eða asetýlsalisýlsýra)
- drónedarone, lyf við óreglulegum hjartslætti
- ákveðin lyf til að meðhöndla þunglyndi (sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI) eða serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI))

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur Svarya, þar sem áhrif þess geta aukist. Læknirinn mun ákveða hvort þú fáið lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Telji læknirinn að þú sért í aukinni hættu á sáramyndun í maga eða görnum, getur verið að hann velji einnig að nota fyrirbyggjandi meðferð við sárum.

- Ef þú tekur

- ákveðin lyf við flogaveiki (fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital)
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulegt lyf við þunglyndi
- rifampicín, sýklalyf

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur Svarya, þar sem áhrif þess geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú fáið Svarya og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má taka Svarya ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Ef það er mögulegt að þú getir orðið þunguð, þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Svarya. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur lyfið skaltu tafarlaust segja læknum frá því og hann mun ákveða hvaða meðferðar þú þarfnast.

Akstur og notkun véla

Svarya getur valdið sundli (algeng aukaverkun) eða yfirliði (sjaldgæf aukaverkun) (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“). Akið ekki, hjólið eða notið tæki eða vélar ef þessi einkenni koma fram.

Svarya inniheldur makróglýserólhýdroxýstearat og natríum

Makróglýserólhýdroxýstearat getur valdið meltingartruflunum og niðurgangi. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri flögu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Svarya

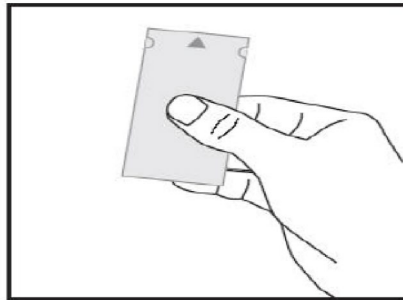
Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Svarya 15 mg og 20 mg munndreififlögur eru til inntöku og á að taka með mat og einnig með eða án vatns. Leyfðu filmunni að sundrast í munnum áður en þú gleypir hana með munnvatni.

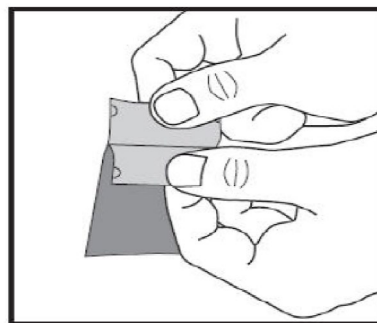
Leiðbeiningar um meðhöndlun Svarya

Mikilvægt: Ekki má meðhöndla munndreififlöguna með blautum höndum.

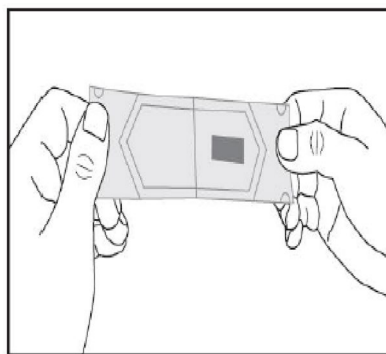
- a) Taktu skammtapokann, finndu örina á styttri hliðinni og haltu umbúðunum þannig að þessi hlið snúi upp.



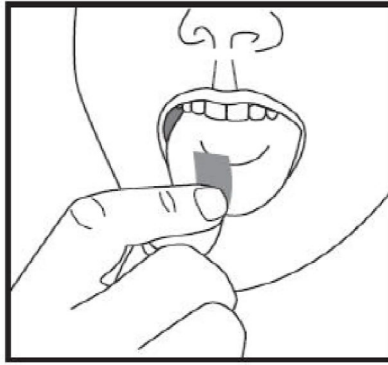
- b) Afhýddu varlega báða hluta umbúðanna í sundur við örina. Nú getur þú haldið hvorum hluta fyrir sig milli þumals og vísifingurs, með annan handlegg fyrir hvern hlut.



- c) Rífið báða hluta umbúðanna varlega í gagnstæðar áttir þar til þeir aðskiljast. Munndreififlagan sést nú og liggur á öðrum hluta umbúðanna.



- d) Taktu munndreififlöguna með þurrum fingrum úr skammtapokanum og settu hana beint á tunguna. Hún leysist fljótt upp og auðvelt er að kyngja henni.



Setja skal munndreififlöguna upp í munn, á tunguna. Munnurinn á að vera tómur og fingurnir þurrir áður en þú setur munndreififlögu á tunguna. Taka skal lyfið strax og skammtapokinn hefur verið opnaður.

Hve mikið á að taka Fullorðnir

- Til að koma í veg fyrir blóðtappa í heila (heilablóðfall) og öðrum æðum í líkamanum
Ráðlagður skammtur er ein munndreififlaga Svarya 20 mg einu sinni á dag.
Ef þú ert með nýrnasjúkdóm er skammturinn ef til vill minnkaður í eina munndreififlögu af Svarya 15 mg einu sinni á dag.
- Ef þú þarft að gangast undir aðgerð til að meðhöndla stíflaðar æðar í hjartanu (kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets) er takmörkuð sönnun fyrir því að minnka skammtinn í eina munndreififlögu Svarya 15 mg einu sinni á dag (eða í eina munndreififlögu Svarya 10 mg einu sinni á dag ef nýrun starfa ekki eðlilega) til viðbótar við blóðflöguhemjandi lyf eins og klópidógrél.
- Til meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótleggjum og blóðtöppum í lungnaæðum og til að fyrirbyggja endurtekna blóðtappamyndun
Ráðlagður skammtur er ein munndreififlaga Svarya 15 mg tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir 3 vikna meðferð er ráðlagður skammtur ein munndreififlaga Svarya 20 mg einu sinni á dag. Eftir að minnsta kosti 6 mánaða meðferð við blóðtöppum gæti læknirinn ákveðið að halda meðferð áfram með annaðhvort einni 10 mg munndreififlögu einu sinni á dag eða einni 20 mg munndreififlögu einu sinni á dag.
Ef þú ert með nýrnavandamál og tekur eina munndreififlögu Svarya 20 mg einu sinni á dag, getur læknirinn ákveðið að minnka meðferðarskammtinn eftir 3 vikur í eina munndreififlögu Svarya 15 mg einu sinni á dag, ef hættan á blæðingum er meiri en hættan á að fá annan blóðtappa.

Börn og unglingar

Skammtur af Svarya fer eftir líkamsþyngd og er reiknaður út af læknum.

- Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga sem **vega 30 kg til minna en 50 kg** er ein Svarya **15 mg munndreififlaga** einu sinni á sólarhring.
- Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga sem **vega 50 kg eða meira** er ein Svarya **20 mg munndreififlaga** einu sinni á dag.

Taktu hvern Svarya skammt með drykk (t.d. vatni eða safa) með mat. Taktu munndreififlögurnar á hverjum degi á u.þ.b. sama tíma. Íhugaðu að setja vekjaraklukku til að minna þig á.

Fyrir foreldra eða umönnunaraðila: Fylgist með barninu til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn.

Þar sem skammtur Svariya byggist á líkamsþyngd er mikilvægt að fara reglulega til læknis því vera má að aðlaga þurfi skammtinn eftir því sem þyngd breytist.

Þú mátt aldrei breyta skammtinum af Svariya. Læknirinn mun aðlaga skammtinn ef þörf krefur.

Ekki má skipta munndreififlöggunni í tilraun til að gefa brot af munndreififlöguskammti. Ef nota þarf minni skammt skal nota önnur lyfjaform rivaroxabans (mixtúrukyrni, dreifa).

Ef þú spýtir upp skammtinum eða kastar upp

- minna en 30 mínútum eftir að þú hefur tekið Svariya: taka nýjan skammt.
- meira en 30 mínútum eftir að þú hefur tekið Svariya: ekki taka nýjan skammt. Ef svo er skaltu taka næsta skammt af Svariya á venjulegum tíma.

Hafðu samband við lækninn ef þú spýtir ítrekað upp skammtinum eða kastar upp eftir að hafa tekið Svariya.

Hvenær nota á Svariya

Taktu flögurnar á sama tíma á hverjum degi þar til læknirinn segir þér að hætta.

Reyndu að taka flögurnar á sama tíma á hverjum degi til að hjálpa þér að muna eftir henni.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú þarft að halda áfram meðferðinni.

Til að koma í veg fyrir blóðtappa í heila (heilablóðfall) og öðrum æðum í líkamanum:

Ef koma þarf hjartslættinum aftur í eðlilegt horf með aðferð sem kallast rafvending, skal taka Svariya á þeim tímum sem læknirinn segir til um.

Ef gleymist að taka Svariya

Fullorðnir, börn og unglingar:

Ef þú tekur eina 20 mg munndreififlögu eða eina 15 mg munndreififlögu einu sinni á dag og hefur gleymt skammti skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því. Ekki taka meira en eina munndreififlögu á einum degi til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu munndreififlögu daginn eftir og haltu síðan áfram að taka eina munndreififlögu einu sinni á dag.

Fullorðnir:

Ef þú tekur eina 15 mg munndreififlögu tvisvar á dag og hefur gleymt skammti skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því. Ekki taka meira en tvær 15 mg munndreififlögur á einum degi. Ef þú gleymir að taka skammt getur þú tekið tvær 15 mg munndreififlögur á sama tíma til að fá í heildina tvær munndreififlögur (30 mg) á einum degi. Daginn eftir skaltu halda áfram að taka eina 15 mg munndreififlögu tvisvar á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú hefur tekið of margar Svariya munndreififlögur. Ef of mikið er tekið af Svariya er hætta á blæðingum aukin.

Ef hætt er að nota Svariya

Ekki hætta að taka Svariya án þess að ræða þig fyrst við lækninn þinn, því Svariya meðhöndlar og kemur í veg fyrir alvarlega sjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Svariya valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Svarya valdið blæðingum sem geta hugsanlega verið lífshættulegar. Miklar blæðingar geta leitt til skyndilegs falls í blóðþrýstingi (lost). Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ef til vill ekki greinilegar.

Greindu læknum tafarlaust frá því, ef þú eða barnið fáir einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Merki um blæðingu**
 - blæðingu í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífleiki í hálsi. Alvarlegt neyðarástand. Leitið lækni aðstoðar tafarlaust!)
 - langvarandi eða mikla blæðingu
 - óvenjulegt máttleysi, þreytu, fölvu, sundl, höfuðverk, óútskýrðan þrota, mæði, brjóstverk eða hjartaöng.

Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta meðferðinni.

- **Merki um alvarleg húðviðbrögð**
 - svæsin útbrot sem breiðast út, blöðrur eða sár á slímhúð, t.d. í munni eða augum (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju).
 - lyfjaviðbrögð sem valda útbrotum, hita, bólgu í innri líffærum, röskunum á blóðmynd og almennum veikindum (DRESS-heilkenni).

Þessar aukaverkanir koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

- **Merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð**
 - þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki; kyngingarerfiðleikar; ofsakláði og öndunarerfiðleikar; skyndilegt blóðþrýstingsfall.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð koma örsjaldan fyrir (bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmislost; getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) eða eru sjaldgæf (ofsabjúgur og ofnæmisjúgur, geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir sem koma fram hjá fullorðnum, börnum og unglingum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna sem getur leitt til fölvu á húð, máttleysis eða mæði
- blæðing í maga eða görnum, blæðing frá þvagi- eða kynfærum (þar með talið blóð í þvagi og mikil tíðablæðing), blóðnasir, blæðing í gómum
- blæðing í auga (þar með talin blæðing í augnhvítu)
- blæðing í vef eða í líkamshol (margúll, marblettir)
- hósti með blóðugum uppgangi
- blæðing í húð eða undir húð
- blæðing eftir aðgerð
- blóð eða vökvi seytla úr skurðsári
- þroti í útlimum
- verkir í útlimum
- truflun á starfsemi nýrna (getur komið fram í rannsóknum sem læknirinn ákveður)
- sótthiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði eða uppköst, hægðatregða, niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur (einkenni geta verið sundl eða yfirlið þegar staðið er upp)
- þróttleysi og orkuleysi (máttleysi, þreyta), höfuðverkur, sundl
- útbrot, kláði í húð
- blóðrannsóknir geta sýnt aukningu ákveðinna lifrarensíma

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blæðing í heila eða í höfuðkúpu (sjá hér fyrir ofan, merki um blæðingu)
- blæðing í lið með verkjum og þrota
- blóðflagnafæð (lítill fjöldi blóðflagna, sem taka þátt í storknun blóðsins)

- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. í húð
- truflun á starfsemi lifrar (getur komið fram í rannsóknum sem lækirinn ákveður)
- blóðrannsóknir geta sýnt hækkun á bílirúbíni, hækkun ákveðinna ensíma í brisi eða lifur eða fjölgun blóðflagna
- yfirlið
- vanlíðan
- hraðari hjartsláttur
- munnþurrkur
- ofsakláði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- blæðing í vöðva
- gallteppa (minnkað gallflæði), lifrabólga, þ.m.t. lifrarfrumuskemmdir
- gulnun húðar og augna (gula)
- staðbundinn þroti
- samsöfnun blóðs (margúll) í nára vegna vandamála við hjartaaðgerð þar sem æðaleggur er þræddur í slagæð í nára (sýndargúlpur)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- uppsöfnun rauðkyrninga, tegundar hvíttra blóðfrumna sem veldur bólgu í lungum (rauðkyrningalungnabólga)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- nýrnabilun eftir alvarlega blæðingu
- blæðing í nýrunum, stundum með blóði í þvagi, sem leiðir til skerðingar á nýrnastarfsemi (nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum)
- aukinn þrýstingur í vöðva í fótlegg eða handlegg eftir blæðingu, sem veldur verk, bólgu, breytingu á skynjun, dofa eða lömum (skert blóðflæði eftir blæðingu (rýmisheilkenni))

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Yfirleitt voru aukaverkanir sem komu fram hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með Svarya svipaðar og hjá fullorðnum og þær voru oftast vægar eða í meðallagi alvarlegar.

Aukaverkanir sem komu oftast fram hjá börnum og unglingum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- hiti
- blóðnasir
- uppköst

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hraðari hjartsláttur
- blóðrannsóknir geta sýnt hækkaðan gallrauða (galllitarefni)
- blóðflagnafæð (lítill fjöldi blóðflagna sem eru frumur sem hjálpa til við blóðstorknun)
- miklar tíðablæðingar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blóðrannsóknir geta sýnt hækkun á undirflokki gallrauða (beinn gallrauði, galllitarefni)

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á X

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverjum skammtapoka á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Lyfið á að geyma í upprunalegum umbúðum og ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivaroxaban Koana inniheldur

- - Virka innihaldsefnið er Rivaroxaban
- - Önnur innihaldsefni eru
- - Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, póvídón K30, makróglýcerólhýdroxýstearat, natríumlárylsúlfat, súkralósi, maltódestrín, rautt járnóxið, piparmintubragðefni, trítýlsítrat, glýceról

Lýsing á útliti Rivaroxaban og pakkningastærðir

Svariya 15 mg og 20 mg munndreififlögur eru ljósrauðar, rétthyrndar, þunnar flögur sem leysast upp í munni.

Hver munndreififlaga er pökkuð í 4 ply lagskiptar pakkningar (þ.e. pappír/PET/ál/PE-skammtapoka)

Pakkningastærðir

10 munndreififlögur

30 munndreififlögur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Koanaa Healthcare Spánn, S.L.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>