

VIDAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg rivaroxaban.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 19,24 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Ljósugar til gular, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (5,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annari hlið töflunnar og „1“ á hinna hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rivaroxaban Viatris gefið ásamt asetýlsalisýlsýru einni sér eða asetýlsalisýlsýru auk clopidogrels eða ticlopidíns, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni (acute coronary syndrome) með hækkuðum lífmerkjum (biomarkers) fyrir hjartakvilla (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Rivaroxaban Viatris gefið ásamt asetýlsalisýlsýru, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm (coronary artery disease) eða útslagæðakvilla með einkennum (symptomatic peripheral artery disease) í mikilli hættu á blóðþurrð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring.

- Brátt kransæðaheilkenni

Sjúklingar sem taka 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á sólarhring eiga einnig að taka 75 – 100 mg af asetýlsalisýlsýru á sólarhring eða 75 – 100 mg af asetýlsalisýlsýru auk annaðhvort 75 mg af clopidogrel eða venjulegs dagskammts af ticlopidíni á sólarhring.

Meta skal meðferð reglulega hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með því að meta hættu á blóðþurrðartilfellum gegn blæðingarhættu. Hjá hverjum einstaklingi skal meta hvort halda skuli meðferð áfram eftir 12 mánuði þar sem reynsla af meðferð í allt að 24 mánuði er takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Hefja á meðferð með Rivaroxaban Viatris eins fljótt og unnt er eftir að ástand er orðið stöðugt eftir brátt kransæðaheilkenni (þ.m.t. aðgerðir til að koma á blóðflæði aftur); í fyrsta lagi 24 klukkustundum eftir innlögn á sjúkrahús og þegar venjulegt er að hætta gjöf blóðþynningarlyfja til inndælingar.

- Kransæðasjúkdómur/útslagæðakvilli

Sjúklingar sem taka 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á sólarhring eiga einnig að taka 75 - 100 mg af asetýlsalisýlsýru á sólarhring.

Hjá sjúklingum sem hafa gengist undir vel heppnaða enduræðunaraðgerð (revascularisation procedure) í fótlegg (með skurðaðgerð eða aðgerð innan æðar, þ.m.t. blönduðum aðgerðum) vegna útslagæðakvilla með einkennum, skal ekki hefja meðferð fyrr en blæðingarstöðvun er náð (sjá kafla 5.1).

Ákvarða skal lengd meðferðar fyrir hvern sjúkling á grundvelli reglulegs mats og taka skal mið af hættu á segamyndun samanborið við hættu á blæðingu.

- Brátt kransæðaheilkenni, kransæðasjúkdómur/útslagæðakvilli

Samhliða lyfjagjöf með blóðflöguhemjandi meðferð

Hjá sjúklingum með bráð tilvik segamyndunar eða sem hafa gengist undir æðainngrip og þurfa á meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum að halda (dual antiplatelet therapy), skal meta hvort halda skuli áfram töku 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á sólarhring byggt á eðli tilviksins eða inngripsins og blóðflöguhemjandi meðferð.

Öryggi og verkun 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á sólarhring, ásamt meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum, hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum

- með nýlegt brátt kransæðaheilkenni í samsetningu með asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogrel/ticlopidíni (sjá kafla 4.1) og
- sem hafa nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum, í samsetningu með asetýlsalisýlsýru og notkun clopidogrels í skamman tíma ef við á (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur hefur gleymst á sjúklingurinn að halda áfram að taka venjulega ráðlagða skammta eins og ráð var fyrir gert. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skipti frá K vítamín hemli yfir í Rivaroxaban Viatris

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

Skipti frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil

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

Hjá sjúklingum sem breyta frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Rivaroxaban Viatris 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, með tilliti til niðurstaðna úr INR prófi. Á meðan sjúklingar eru bæði á Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Rivaroxaban Viatris er tekinn. Þegar inntöku Rivaroxaban Viatris 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).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Rivaroxaban Viatris

Hjá sjúklingum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

Gefa á fyrsta skammt af blóðþynningarlyfi til inndælingar, þegar taka hefði átt næsta skammt af Rivaroxaban Viatris.

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 Rivaroxaban Viatris er notað hjá þeim sjúklingum. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Engin þörf er 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).

Skert lifrastarfsemi

Rivaroxaban Viatris 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).

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Hættan á blæðingu eykst með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4).

Líkamsþyngd

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Kyn

Engin skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2)

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rivaroxaban Viatris 2,5 mg taflna hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun Rivaroxaban Viatris 2,5 mg taflna fyrir börn yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Rivaroxaban Viatris er ætlað til inntöku.

Töflurnar má taka með eða án matar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki gleypt heilar töflur er hægt að mylja Rivaroxaban Viatris töflur og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn.

Einnig er hægt að gefa muldar Rivaroxaban Viatris töflur um magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

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

Virki blæðing sem hefur klíníska 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).

Meðferð samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum við bráðu kransæðaheilkenni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið heilaslag eða skammvinna blóðþurrð í heila (TIA) (sjá kafla 4.4).

Samhliða meðferð við kransæðasjúkdómi eða útslagæðakvilla með asetýlsalisýlsýru hjá sjúklingum með sögu um heilaslag með blæðingu eða ördrepi (lacunar stroke) eða einhverja tegund heilaslags innan síðasta mánaðar (sjá kafla 4.4).

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 brjóstagið (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni hafa verkun og öryggi 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á dag verið rannsökuð með blóðflöguhemjandi efnunum asetýlsalisýlsýru (ASA) einni sér eða asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogrel/ticlopidíni.

Hjá sjúklingum í mikilli hættu á blóðþurrð með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla, hafa verkun og öryggi 2,5 mg af Rivaroxaban Viatris tvisvar á dag verið rannsökuð við notkun ásamt asetýlsalisýlsýru.

Hjá sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum, hafa verkun og öryggi Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tvisvar á dag verið rannsökuð í samsetningu með blóðflöguhemjandi lyfinu asetýlsalisýlsýru (ASA) einu sér eða asetýlsalisýlsýru ásamt clopidogrel í skamman tíma. Ef þörf er á blóðflöguhemjandi meðferð með tveimur lyfjum, og annað þeirra er clopidogrel, skal hún vera til skamms tíma; forðast skal langtíma blóðflöguhemjandi meðferð með tveimur lyfjum (sjá kafla 5.1).

Meðferð ásamt öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum, t.d. prasugrel eða ticagrelor, hefur ekki verið rannsökuð og ekki er mælt með henni.

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 Rivaroxaban Viatris fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Rivaroxaban Viatris 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 sem viðbót við gjöf eins eða tveggja blóðflöguhemjandi lyfja. 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. Því ber að vega og meta notkun Rivaroxaban Viatris ásamt tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum (dual antiplatelet therapy) hjá sjúklingum með þekkta aukna blæðingarhættu með tilliti til ávinnings við fyrirbyggingu blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic event). Að auki þarf að fylgjast 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 storkupætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klíniska ákvarðanatöku, t.d. ofskömmtnun 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. Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 (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 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 og 5.1).

Sjúklingar sem fá meðferð með Rivaroxaban Viatrix og blóðflöguhemjandi lyfjum mega aðeins fá samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum sem ekki eru sterar (NSAIDs), ef ávinningurinn vegur þyngra en blæðingarhættan.

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)
- Æðabólgu í sjónhimnu (vascular retinopathy)
- Berkjuskúlk eða sögu um lungnablæðingu

Gæta á varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni og hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla:

- ≥75 ára að aldri, ef lyfið er gefið ásamt asetýlsalisýlsýru eingöngu eða bæði asetýlsalisýlsýru og clopidogreli eða ticlopidíni. Meta skal ávinning/áhættu af meðferð með reglubundnu millibili á einstaklingsbundinn hátt.
- með lægri líkamsþyngd (< 60 kg), ef lyfið er gefið ásamt asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru og clopidogreli eða ticlopidíni.
- sjúklingar með kransæðasjúkdóm og alvarlega hjartabilun með einkennum. Rannsóknargögn benda til þess að slíkir sjúklingar geti haft minni ávinning af meðferð með rivaroxabani (sjá kafla 5.1).

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 Rivaroxaban Viatrix hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Rivaroxaban Viatrix gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatrix 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 sögu um heilaslag og/eða skammvinna blóðþurrð í heila

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni

Ekki má nota Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg til meðhöndlunar bráðs kransæðaheilkennis hjá sjúklingum með sögu um heilaslag eða skammvinna blóðþurrð í heila (sjá kafla 4.3). Fáir sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni og sögu um heilaslag eða skammvinna blóðþurrð í heila hafa verið rannsakaðir, en takmörkuð gögn um virkni benda til þess að þessir sjúklingar hafi ekki ávinning af meðferð.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla með sögu um heilaslag með blæðingu eða ördrepi, eða heilaslag með blóðþurrð og án ördreps innan síðasta mánaðar voru ekki rannsakaðir (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem höfðu nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum og höfðu fengið slag eða skammvinna blóðþurrð í heila voru ekki rannsakaðir. Forðast skal meðferð með Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg hjá þessum sjúklingum ef þeir fá blóðflöguhemjandi meðferð með tveimur lyfjum.

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 2,5 mg af Rivaroxaban Viatrix með blóðflöguhemjandi lyfjum við þessar aðstæður. Gjöf lyfja sem hindra samloðun blóðflagna skal hætt samkvæmt notkunarleiðbeiningum frá framleiðanda. Hafa á lyfjahvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu. 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.

Skammtaleiðbeiningar fyrir og eftir ífarandi inngríp og skurðaðgerðir

Sé þörf á ífarandi inngrípi eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Rivaroxaban Viatris 2,5 mg a.m.k. 12 klst. fyrir aðgerð, ef mögulegt er og byggt á klínísku mati læknisins. Ef sjúklingur fyrirhugar að gangast undir valkvæða skurðaðgerð og meðferð til að hindra samloðun blóðflagna er ekki æskileg á að hætta meðferð með lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna samkvæmt notkunarleiðbeiningum framleiðanda. Ef ekki er hægt að seinka aðgerðinni, skal meta aukna hættu á blæðingu með hliðsjón af hversu mikilvæg aðgerðin er.

Hefja skal töku Rivaroxaban Viatris 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 5.1 og 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

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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 Rivaroxaban Viatris 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 klíníska 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} við jafnvægi. Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíníska 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).

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.

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 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 Hep Test 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 C_{trough} 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 rífampicín 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 plasmáþéttni 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 mídazólami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp), atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpuhamill). 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 Hep test) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 nota Rivaroxaban Viatris á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

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

Brjóstagið

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagið 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

Rivaroxaban Viatris 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 lykilrannsóknnum (sjá töflu 1).

Alls voru 69.608 fullorðnir sjúklingar í níttján 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 heillaslagi 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 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 gefið 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 (sjá einnig kafla 4.4. og „Lýsingar valinna aukaverkana“ hér fyrir neðan) (tafla 2). 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 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 rivaroxabans 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 fyrirliggjandi 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			
Ónæmiskerfi				
	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. blæðandi gyllinæð) Verkir í meltingarfærum og kvið, Meltingartruflanir, Ógleði, Hægðatregða ^A , Niðurgangur, Uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Hækkuð gildi transamínasa	Skert lifrarstarfsemi, Hækkað gildi gallrauða, Hækkað gildi alkalísks fosfata í blóði ^A , Hækkað gildi GGT ^A	Gula Hækkað gildi samtengds gallrauða (conjugated bilirubin) (með eða án samhliða hækkunar á gildi ALT), Gallteppa, Lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Klái (þ.m.t. mjög 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 útlím ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvægfæri				
Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvægfænis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda skertu blóðflæði til líffæra, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttthiti ^A , Bjúgur í útlímum, 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			

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), Marmyndun, Seyting úr sárum ^A		Sýndaræða-gúlpur ^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 Rivaroxaban Viatris 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 getur verið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarstofupróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

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 Rivaroxaban Viatris. 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 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskammtana, allt að 1.960 mg. Við ofskömmtun 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 fyrirandexanet alfa).

Íhuga má gjöf lyfjakola til þess að draga úr frásogi ef ofskömmtun 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 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 storkuþáttar Xa og vinnur þannig gegn lyfhrifum rivaroxabans eða sérstakra forstorkuþátta, eins og próþrombín þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), virkjaðs próþrombín þáttaþykknis (activated prothrombin complex concentrate, APCC) eða raðbrigðastorkuþáttar 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 raðbrigðastorkuþáttar 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 í blóðstorkun, sé hann tiltækur (sjá kafla 5.1).

Prótaminsúlfat og K vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun rivaroxabans. Takmörkuð reynsla er af transexamic síru og engin reynsla af amínócapróic síru eða aprótíníni 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 storkuþátt Xa, ATC flokkur: B01AF01

Verkunarháttur

Rivaroxaban er mjög sértækur beinn hemill á storkuþátt Xa, með aðgengi eftir inntöku. Hömlun þáttar Xa truflar innra og ytra ferli í blóðstorkuferlinu, hamlar bæði þrombínmyndun og segamyndun. Rivaroxaban hamlar ekki þrombíni (virkjaður storkuþáttur 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 er aðeins staðlað og viðurkennt fyrir kúmarín og má ekki nota fyrir önnur segavarnarlyf.

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 þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkuþættir 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 hlutatromboplastintími (aPTT) og Hep test 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

Brátt kransæðaheilkenni

Klíníska rivaroxaban-áætlunin var hönnuð til að sýna fram á virkni rivaroxabans til að fyrirbyggja dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepis eða heilaslags hjá sjúklingum með nýlegt brátt kransæðaheilkenni (hækkun á ST ásamt drep í hjartavöðva [ST-elevation myocardial infarction; STEMI], drep í hjartavöðva án hækkunar á ST [non-ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI] eða hvikula hjartaöng [unstable angina; UA]). Í tvíblindu lykilrannsókninni ATLAS ACS 2 TIMI 51 var 15.526 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 í einhvern þriggja meðferðarhópa sem fengu: rivaroxaban 2,5 mg til inntöku tvisvar á dag, 5 mg til inntöku tvisvar á dag eða lyfleysu tvisvar á dag ásamt eingöngu asetýlsalisýlsýru eða asetýlsalisýlsýru ásamt thienópýridínlyfi (clopidogrel eða ticlopidíni). Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni yngri en 55 ára þurftu annaðhvort að vera með sykursýki eða hafa fengið drep í hjartavöðva áður. Miðgildi meðferðarlengdar var 13 mánuðir og heildar meðferðarlengd allt að 3 árum. 93,2% sjúklinga fengu einnig asetýlsalisýlsýru ásamt thienópýridínlyfi og 6,8% fengu einnig asetýlsalisýlsýru eingöngu. Af þeim sjúklingum sem fengu tvenns konar lyf gegn samloðun blóðflagna fengu 98,8% clopidogrel, 0,9% ticlopidín og 0,3% prasugrel. Sjúklingar fengu fyrsta skammtinn af rivaroxabani að lágmarki 24 klukkustundum og allt að 7 dögum eftir innlögn á sjúkrahús (meðaltal 4,7 dagar), eins fljótt og unnt var eftir að brátt kransæðaheilkenni var orðið stöðugt, þ.m.t. aðgerðir til að koma aftur á blóðflæði, og þegar venjulegt er að hætta gjöf blóðþynningarlyfja til inndælingar.

Bæði 2,5 mg og 5 mg skammtar tvisvar á dag lækkuðu tíðni hjarta- og æðakvilla umfram það sem leiddi af hefðbundinni meðferð til að hindra samloðun blóðflagna. 2,5 mg skammtar tvisvar á dag drógu úr dánartíðni og vísbendingar voru um að minni skammtinum fylgdi minni blæðingarhætta, því er ráðlagt að nota 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á dag ásamt asetýlsalisýlsýru einni sér eða asetýlsalisýlsýru auk clopidogrels eða ticlopidíns til að fyrirbyggja blóðsega af völdum æðakölkunar hjá fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni með hækkuðum lífmerkjum um hjartakvilla.

Borið saman við lyfleysu hafði rivaroxaban marktæk áhrif til lækkunar á samsetta aðalendapunktinum, sem var tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, drepis í hjartavöðva og heilaslags. Helsti ávinningurinn kom fram í lækkun á tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðakvilla og drepis í hjartavöðva og kom fram snemma í rannsókninni og hélst stöðugt og yfir allan meðferðartímann (sjá Töflu 4 og Mynd 1). Helsti annar endapunkturinn (tíðni dauðsfalla af öllum ástæðum, drepis í hjartavöðva og heilaslags) var einnig marktækt lækkaður. Afturvirk viðbótargreining sýndi tölulega marktæka lækkun á tíðni blóðtappa í æðastodneti, borið saman við lyfleysu (sjá töflu 4). Tíðni í helstu mælibreytu fyrir öryggi (Meiri háttar blæðing sem ekki tengist kransæðahjáveituaðgerð (CABG) skv. TIMI) var hærri hjá þeim sjúklingum sem fengu rivaroxaban en þeim sem fengu lyfleysu (sjá töflu 6). Tíðni blæðinga sem leiddu til dauða, lágþrýstings sem þarfnaðist meðferðar með lyfjum í æð sem auka samdráttarkraft hjartans og skurðaðgerða vegna virkrar blæðingar var þó svipuð hjá þeim sem fengu rivaroxaban og þeim sem fengu lyfleysu.

Í töflu 5 eru sýndar virkniniðurstöður fyrir sjúklinga sem fara í kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention (PCI)). Öryggisniðurstöðurnar hjá þessum undirhópi sjúklinga sem fara í kransæðavíkkun er samanburðarhæfur við niðurstöður alls hópsins.

Sjúklingar með hækkuð lífmerki (troponin eða CK-MB) án þess að hafa áður fengið heilaslag/skammvinna blóðþurrð í heila voru 80% af rannsóknarhópnum. Niðurstöðurnar fyrir þennan hóp sjúklinga voru einnig sambærilegar við niðurstöður fyrir heildarvirkni og öryggi alls hópsins.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi virkni úr III. stigs rannsókninni ATLAS ACS 2 TIMI 51

Rannsóknarþýði	Sjúklingar með nýlegt brátt kransæðaheilkenni ^{a)}	
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 2,5 mg, tvisvar á dag, N=5114 n (%) Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) p-gildi ^{b)}	Lyfleysa N=5113 n (%)
Dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, drep í hjartavöðva eða heillaslag	313 (6,1%) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Dauðsföll af öllum ástæðum, drep í hjartavöðva eða heillaslag	320 (6,3%) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	94 (1,8%) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Dauðsföll af öllum ástæðum	103 (2,0%) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
Drep í hjartavöðva	205 (4,0%) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Heillaslag	46 (0,9%) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Blóðtappi í æðastoðneti	61 (1,2%) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) aðlöguð gögn um þýði sem ætlunin var að meðhöndla (öll gögn um þýði sem ætlunin var að meðhöndla varðandi blóðtappa í æðastoðneti)

b) borið saman við lyfleysu, log-rank p-gildi

* tölfræðilega betra

** tölulega marktækt (nominally significant)

Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni úr III. stigs rannsókninni ATLAS ACS 2 TIMI 51 hjá sjúklingum sem fara í kransæðavíkkun (PCI)

Rannsóknarþýði	Sjúklingar með nýlegt brátt kransæðaheilkenni sem fara í kransæðavíkkun ^{a)}	
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg, tvisvar á dag, N=3114 n (%) Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) p-gildi ^{b)}	Lyfleysa N=3096 n (%)
Dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, drep í hjartavöðva eða heillaslag	153 (4,9%) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	24 (0,8%) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Dauðsföll af öllum ástæðum	31 (1,0%) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
Drep í hjartavöðva	115 (3,7%) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Heillaslag	27 (0,9%) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Blóðtappi í æðastoðneti	47 (1,5%) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

a) aðlöguð gögn um þýði sem ætlunin var að meðhöndla (öll gögn um þýði sem ætlunin var að meðhöndla varðandi blóðtappa í æðastoðneti)

b) borið saman við lyfleysu, log-rank p-gildi

** tölfræðilega marktæk

Tafla 6: Niðurstöður varðandi öryggi úr III. stigs rannsókninni ATLAS ACS 2 TIMI 51

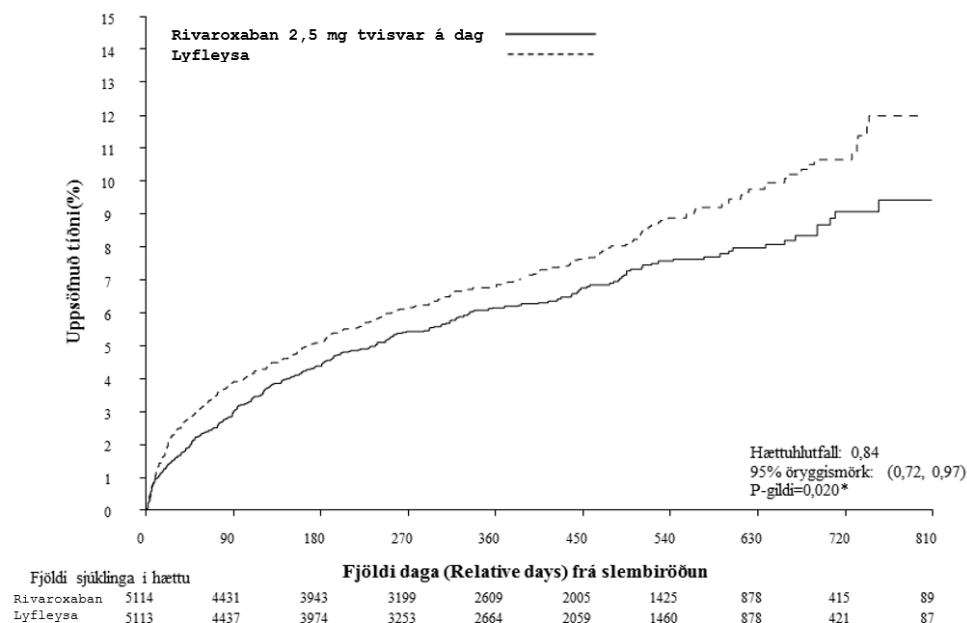
Rannsóknarþýði	Sjúklingar með nýlegt brátt kransæðaheilkenni ^{a)}	
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg, tvisvar á dag, N=5115 n (%) Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) p-gildi ^{b)}	Lyfleysa N=5125 n (%)
Meiri háttar blæðing sem ekki tengist kransæðahjáveituaðgerð (CABG) skv. TIMI	65 (1,3%) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Blæðing sem leiddi til dauða	6 (0,1%) 0,67 (0,24;1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Innankúpublæðing með einkennum	14 (0,3%) 2,83 (1,02;7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með lyfjum í æð sem auka samdráttarkraft hjartans	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Skurðaðgerð vegna virkrar blæðingar	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Gjöf 4 eða fleiri eininga af blóði á 48 klukkustundum	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) sjúklingar sem lágu til grundvallar greiningu á aukaverkunum sem komu fram við meðferð

b) borið saman við lyfleysu, log-rank p-gildi

* tölfræðilega marktækt

Mynd 1: Tími þar til aðalendapunktur kemur fram (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, drep í hjartavöðva eða heilaslag).



Kransæðasjúkdómur/útslagæðakvilli

Í III. stigs rannsókninni COMPASS (27.395 sjúklingar, 78,0% karlar, 22,0% konur) var sýnt fram á verkun og öryggi rivaroxabans við að fyrirbyggja að sjúklingar næðu endapunkti samsettum úr dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, drep í hjartavöðva, heilaslagi hjá sjúklingum með

kransæðasjúkdóm eða útslagæðakvilla með einkennum í mikilli hættu á blóðþurrð. Sjúklingum var fylgt eftir í 23 mánuði að miðgildi og að hámarki í 3,9 ár.

Einstaklingum sem ekki þurftu samfelld á meðferð með prótonpumpuþemli að halda var slembiraðað til þess að fá pantóprazol eða lyfleysu. Öllum sjúklingum var síðan slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring/100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á sólarhring, 5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring eða 100 mg af asetýlsalisýlsýru eingöngu einu sinni á sólarhring, og viðeigandi lyfleysu.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm voru með sjúkdóminn í fleiri en einni æð og/eða höfðu fengið drep í hjartavöðva. Hjá sjúklingum <65 ára þurfti æðakölkun að vera til staðar í a.m.k. tveimur æðum eða a.m.k. tveir aðrir áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdóma að vera fyrir hendi.

Sjúklingar með útslagæðakvilla höfðu gengist undir inngríp svo sem hjáveituaðgerð eða kransæðavíkkun (percutaneous transluminal angioplasty) eða aflimun eða fótarnám vegna sjúkdóms í slagæð eða voru með heltiköst (intermittent claudication) með hlutfalli milli blóðþrýstings í ökkla og handlegg <0,90 og/eða verulegar þrengingar í útlægum slagæðum eða sögu um enduræðamyndun í hálsslagæð (carotid revascularization) eða þrengingar í hálsslagæð um $\geq 50\%$ án einkenna.

Meðal atriða sem útilokuðu sjúklinga frá þátttöku í rannsókninni voru þörf fyrir tvenns konar blóðflöguhemjandi meðferð eða aðra blóðflöguhemjandi meðferð sem ekki innihélt asetýlsalisýlsýru eða segavarnarmeðferð til inntöku, mikil blæðingahætta, hjartabilun með útfallsbrot <30% eða í NYHA-flokki (New York Heart Association) III eða IV, eða hvers kyns heilaslag með blóðþurrð og án ördreps (ischemic, non-lacunar stroke) fyrir innan við mánuði, eða saga um heilaslag með blæðingu eða ördrepi (lacunar stroke).

2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring samhliða 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á sólarhring reyndist betur en 100 mg af asetýlsalisýlsýru við að fyrirbyggja að sjúklingar næðu endapunkti samsettum úr dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, drep í hjartavöðva eða heilaslagi (sjá töflu 7 og mynd 2).

Marktæk aukning varð á tíðni aðalendapunkts varðandi öryggi (meiriháttar blæðingartilvik samkvæmt aðlöguðu ISTH) hjá sjúklingum sem fengu 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring samhliða 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á sólarhring, samanborið við sjúklinga sem fengu 100 mg af asetýlsalisýlsýru (sjá töflu 8).

Varðandi aðalendapunktur fyrir verkun var sýnilegur ávinningur af 2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring samhliða 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á sólarhring, samanborið við asetýlsalisýlsýru 100 mg einu sinni á sólarhring, og var áhættuhlutfallið 0,89 (95% CI 0,7-1,1) hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 ára (nýgengi: 6,3% á móti 7,0%) og 0,70 (95% CI 0,6-0,8) hjá sjúklingum sem voru <75 ára (3,6% á móti 5,0%). Varðandi meiriháttar blæðingu samkvæmt aðlöguðu ISTH varð vart við aukna áhættu og var áhættuhlutfallið 2,12 (95% CI 1,5-3,0) hjá sjúklingum sem voru ≥ 75 ára (5,2% á móti 2,5%) og 1,53 (95% CI 1,2-1,9) hjá sjúklingum sem voru <75 ára (2,6% á móti 1,7%).

Ekki var sýnt fram á ávinning við að koma í veg fyrir kvilla í efri hluta meltingarvegna (þ.e. blæðingu, sáramyndun, teppu eða rof í efri hluta meltingarvegna), þegar sjúklingar sem ekki höfðu klíniska þörf fyrir notkun prótónupumpuþemils notuðu 40 mg af pantóprazóli einu sinni á dag, til viðbótar við þau segavarnarlyf sem notuð voru í rannsókninni; tíðni kvilla í efri hluta meltingarvegna var 0,39/100 sjúklingaár í hópnum sem fékk 40 mg af pantóprazóli einu sinni á dag en 0,44/100 sjúklingaár í hópnum sem fékk lyfleysu einu sinni á dag.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni úr III. stigs rannsókninni COMPASS

Rannsóknarþýði	Sjúklingar með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla ^{a)}					
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg bid ásamt ASA 100 mg od N=9152		ASA 100 mg od N=9126			
	Sjúklingar með tilvik	KM%	Sjúklingar með tilvik	KM%	Áhættu- hlutfall (95% CI)	p-gildi ^{b)}
Heilaslag, drep í hjartavöðva eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Heilaslag	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Drep í hjartavöðva	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Dánartíðni af öllum ástæðum	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71;0,96)	
Bráð blóðþurrð í útlimum	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

a) þýði til greiningar samkvæmt meðferðaráætlun, frumgreiningar

b) samanborið við 100 mg af asetýlsalisýlsýru; Log-Rank p-gildi

* Minnkun tíðni aðalendapunkts varðandi verkun var tölfræðilega meiri.

bid: tvisvar á sólarhring; CI: öryggismörk; KM%: Kaplan-Meier mat á uppsafnaðri hættu á nýgengi, reiknað eftir 900 daga; od: einu sinni á sólarhring

Tafla 8: Niðurstöður varðandi öryggi úr III. stigs rannsókninni COMPASS

Rannsóknarþýði	Sjúklingar með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla ^{a)}		
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg bid ásamt ASA 100 mg od, N=9152 n (uppsöfnuð áhætta%)	ASA 100 mg od N=9126 n (uppsöfnuð áhætta%)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi ^{b)}
Meiriháttar blæðing samkvæmt aðlöguðu ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Banvænt blæðingartilvik	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Blæðing í mikilvægu líffæri ásamt einkennum (ekki banvæn)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blæðing inn í skurðsvæðið sem kallar á aðra aðgerð (ekki banvæn, ekki í mikilvægu líffæri)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119

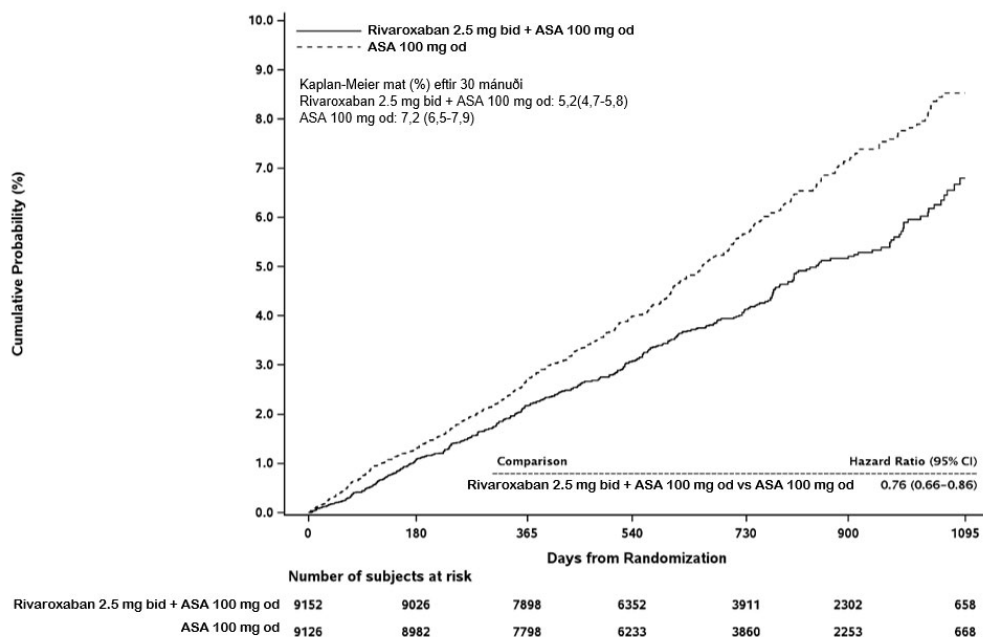
Rannsóknarþýði	Sjúklingar með kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla ^{a)}		
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg bid ásamt ASA 100 mg od, N=9152 n (uppsöfnuð áhætta%)	ASA 100 mg od N=9126 n (uppsöfnuð áhætta%)	Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi ^{b)}
- Blæðing sem leiðir til innlagnar á sjúkrahús (ekki banvæn, ekki í mikilvægu líffæri, kallar ekki á aðra aðgerð)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Gist yfir nótt	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Ekki gist yfir nótt	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Meiriháttar blæðing í meltingarvegi	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Meiriháttar blæðing innan höfuðkúpu	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) þýði til greiningar samkvæmt meðferðaráætlun, frumgreiningar

b) samanborið við 100 mg af asetýlsalisýlsýru; Log-Rank p-gildi

bid: tvisvar á sólarhring; CI: öryggismörk; sam. hættu: samanlögð hættu á nýgengi (Kaplan-Meier mat) eftir 30 mánuði; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: einu sinni á sólarhring

Mynd 2: Tími fram að fyrsta tilviki aðalendapunkts varðandi verkun (heillaslag, drep í hjartavöðva, dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms) í COMPASS



bid: tvisvar á sólarhring; od: einu sinni á sólarhring; CI: öryggismörk

Sjúklingar sem hafa nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum

Í tvíblindu III. stigs lykilrannsókninni **VOYAGER PAD** var 6.564 sjúklingum, sem höfðu nýlega gengist undir vel heppnaða enduræðunaraðgerð í fótlegg (með skurðaðgerð eða aðgerð innan æðar, þ.m.t. blönduðum aðgerðum) vegna útslagæðakvilla með einkennum, slembiraðað í hlutfallinu 1:1, í einn af tveimur hópum sem fengu blóðflöguhemjandi meðferð: rivaroxaban 2,5 mg tvisvar á dag ásamt 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag, eða 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag. Sjúklingarnir máttu að auki fá venjulegan skammt af clopidogreli einu sinni á dag í allt að 6 mánuði. Markmið rannsóknarinnar var að sýna fram á verkun og öryggi rivaroxabans ásamt asetýlsalisýlsýru til að koma í veg fyrir hjartadrep, heilaslag með blóðþurrð, dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, bráða blóðþurrð í útlim eða aflimun ofan ökkla/úlnliðs vegna æðasjúkdóms hjá sjúklingum sem höfðu nýlega gengist undir vel heppnaða enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum. Þátt tóku sjúklingar ≥ 50 ára með staðfestan miðlungi alvarlegan eða alvarlegan útslagæðakvilla ásamt æðakölkun með einkennum í fótleggjum, sem lýsti sér með öllu eftirfarandi: klínískt (þ.e. skert virkni), líffærafræðilega (þ.e. staðfestur útslagæðakvilli samkvæmt myndgreiningu aftan við ytri mjaðmarslagæð) og blóðaflfræðilega (ökkla-handleggshlutfall [ABI] $\leq 0,80$ eða tá-handleggshlutfall [TBI] $\leq 0,60$ hjá sjúklingum án sögu um enduræðunaraðgerð í útlim, eða ABI $\leq 0,85$ eða TBI $\leq 0,65$ hjá sjúklingum með sögu um enduræðunaraðgerð í útlim). Sjúklingar sem þurftu blóðflöguhemjandi meðferð með tveimur lyfjum í > 6 mánuði eða aðra viðbótar blóðflöguhemjandi meðferð umfram asetýlsalisýlsýru og clopidogrel, eða blóðþynningarmeðferð til inntöku, svo og sjúklingar með sögu um innankúpublæðingu, slag eða skammvinna blóðþurrð í heila og sjúklingar með eGFR sem nam < 15 ml/mín. tóku ekki þátt í rannsókninni.

Meðaltímalengd eftirfylgni var 24 mánuðir og hámarks lengd eftirfylgni var 4,1 ár. Meðalaldur sjúklinga sem tóku þátt var 67 ár og 17% sjúklinga voru > 75 ára. Miðgildi tíma frá upphaflegri enduræðunaraðgerð fram að upphafi rannsóknarmeðferðar var 5 dagar hjá heildarþýðinu (6 dagar eftir skurðaðgerð og 4 dagar eftir enduræðunaraðgerð innan æðar, þ.m.t. blandaðar aðgerðir). Á heildina litið fengu 53,0% sjúklinga stutta bakgrunnsmeðferð með clopidogreli sem stóð að miðgildi í 31 dag. Samkvæmt rannsóknaráætluninni mátti hefja meðferð eins fljótt og auðið er, en eigi síðar en 10 dögum eftir vel heppnaða og viðeigandi enduræðunaraðgerð og þegar öruggt var að blæðingarstöðvun væri náð.

2,5 mg af rivaroxabani tvisvar á sólarhring samhliða 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á sólarhring sýndi yfirburði í að draga úr að aðalendapunktinum væri náð, sem samanstóð af hjartadrepi, heilaslagi með blóðþurrð, dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, bráðri blóðþurrð í útlim eða aflimun ofan ökkla/úlnliðs vegna æðasjúkdóms samanborið við asetýlsalisýlsýru eingöngu (sjá töflu 9). Megin öryggisniðurstaðan sem voru meiriháttar blæðingarátvik, samkvæmt TIMI, jukust hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með rivaroxabani og asetýlsalisýlsýru en engin aukning varð á banvænni blæðingu eða innankúpublæðingu (sjá töflu 10).

Viðbótarendapunktur fyrir verkun voru metnir í fyrirfram skilgreindri stigveldisröð (sjá töflu 9).

Tafla 9: Niðurstöður varðandi verkun úr III. stigs VOYAGER PAD rannsókninni

Rannsóknarþýði	Sjúklingar sem hafa nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum ^{a)}		
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg tvisvar á dag ásamt 100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag N=3.286 n (uppsöfnuð áhætta %) ^{c)}	ASA 100 mg einu sinni á dag N=3.278 n (uppsöfnuð áhætta %) ^{c)}	Áhættuhlutfall (95% CI) ^{d)}
Aðalendapunktur varðandi verkun^{b)}	508 (15,5%)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- Hjartadrep	131 (4,0%)	148 (4,5%)	0,88 (0,70;1,12)
- Heillaslag með blóðþurrð	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,87 (0,63;1,19)
- Dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóms	199 (6,1%)	174 (5,3%)	1,14 (0,93;1,40)
- Bráð blóðþurrð í útlim ^{f)}	155 (4,7%)	227 (6,9%)	0,67 (0,55;0,82)
- Aflimun ofan ökkla/úlnliðs vegna æðasjúkdóms	103 (3,1%)	115 (3,5%)	0,89 (0,68;1,16)
Viðbótarendapunktur verkunar			
Upphafleg enduræðunaraðgerð í útlim vegna endurtekinnar blóðþurrðar í útlim, framkvæmd án þess að vera fyrirhuguð.	584 (17,8%)	655 (20,0%)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)*}
Innlögn á sjúkrahús vegna segakvilla í kransæð eða útlim (öðrum hvorum fótlegg)	262 (8,0%)	356 (10,9%)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Dánartíðni óháð orsök	321 (9,8%)	297 (9,1%)	1,08 (0,92;1,27)
Bláæðasegarek	25 (0,8%)	41 (1,3%)	0,61 (0,37;1,00)

^{a)} þýði sem ætlunin var að meðhöndla, frumgreiningar; samkvæmt mati ICAC

^{b)} felur í sér hjartadrep, heillaslag með blóðþurrð, dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og óþekkta dánarorsök), bráða blóðþurrð í útlim og aflimun ofan ökkla/úlnliðs vegna æðasjúkdóms

^{c)} aðeins er litið til fyrsta tilviks endapunktsins sem greina á við greiningu á gögnum sjúklings

^{d)} áhættuhlutfall (95% CI) er byggt á Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem er lagskipt eftir gerð aðgerðar og með notkun clopidogrels með meðferðinni sem einu skýribreytunni.

^{e)} einhliða p-gildi er byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir tegund aðgerðar og notkun clopidogrels með meðferðinni.

^{f)} bráð blóðþurrð í útlim er skilgreind sem skyndileg og veruleg versnun á gegnflæði útlims, annað hvort með nýrri sláttarlækkun eða sem krefst meðferðarinngríps (þ.e. segasundrun eða seganálm, eða bráð enduræðunaraðgerð) og kallar á innlögn á sjúkrahús

* Lækkun á tíðni endapunkts fyrir verkun var tölfræðilega marktæk.

CI: öryggisbil; ICAC: Óháð klínísk matsnefnd (Independent Clinical Adjudication Committee)

Tafla 10: Niðurstöður varðandi öryggi úr III. stigs VOYAGER PAD rannsókninni

Rannsóknarþýði	Sjúklingar sem hafa nýlega gengist undir enduræðunaraðgerð í fótlegg vegna útslagæðakvilla með einkennum ^{a)}		
Meðferðarskammtar	Rivaroxaban 2,5 mg tvisvar á dag ásamt ASA 100 mg einu sinni á dag N=3.256 n (uppsöfnuð áhætta %) ^{b)}	ASA 100 mg einu sinni á dag N=3.248 n (uppsöfnuð áhætta %) ^{b)}	Áhættuhlutfall (95% CI) ^{c)} p-gildi ^{d)}
Meiri háttar blæðing, skv. TIMI (kransæðahjáveituaðgerð / ekki kransæðahjáveituaðgerð)	62 (1,9%)	44 (1,4%)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Banvæn blæðing	6 (0,2%)	6 (0,2%)	1,02 (0,33;3,15)
- Innankúpublæðing	13 (0,4%)	17 (0,5%)	0,78 (0,38;1,61)
- Sýnileg blæðing tengd lækkun blóðrauða $\geq 5\text{g/dl}$ / blóðkornaskil $\geq 15\%$	46 (1,4%)	24 (0,7%)	1,94 (1,18;3,17)
Meiriháttar blæðing, samkvæmt ISTH	140 (4,3%)	100 (3,1%)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Banvæn blæðing	6 (0,2%)	8 (0,2%)	0,76 (0,26;2,19)
- Hættuleg líffærablæðing sem ekki er banvæn	29 (0,9%)	26 (0,8%)	1,14 (0,67;1,93)
Klínískt marktæk blæðing sem telst ekki meiriháttar, samkvæmt ISTH	246 (7,6%)	139 (4,3%)	1,81 (1,47;2,23)

^{a)} Öryggisgreiningarþýði (allir sjúklingar sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi), ICAC: Óháð klínísk matsnefnd (Independent Clinical Adjudication Committee)

^{b)} n = fjöldi einstaklinga með tilfelli, N = fjöldi sjúklinga í áhættu, % = $100 * n/N$, n/100 sjúklingaár = hlutfall fjölda sjúklinga með viðkomandi tilfelli / samanlagt áhættutímabil

^{c)} Áhættuhlutfall (95% CI) er byggt á Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem er lagskipt eftir gerð aðgerðar og með notkun clopidogrels með meðferðinni sem einu skýribreytunni

^{d)} Tvíhliða p-gildi er byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir gerð aðgerðar með notkun clopidogrels með meðferðinni.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm og hjartabilun

Í **COMMANDER HF** rannsókninni tóku þátt 5.022 sjúklingar með hjartabilun og verulegan kransæðasjúkdóm, sem höfðu verið lagðir inn á sjúkrahús vegna hjartabilunar (decompensated heart failure), og var þeim slembiraðað í annan tveggja meðferðarhópa: rivaroxaban 2,5 mg tvisvar á dag (N=2.507) eða lyfleysa (N=2.515). Miðgildi heildarlengdar þátttöku í rannsókninni var 504 dagar. Sjúklingar þurftu að hafa verið með hjartabilun með einkennum í a.m.k. 3 mánuði og útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) $\leq 40\%$ innan árs fyrir inntöku í rannsóknina. Við upphaf rannsóknarinnar var miðgildi útfallsbrots 34% (fjórðungsbil (IQR): 28%-38%) og 53% þátttakenda voru í NYHA-flokki III eða IV. Frumgreining á verkun (þ.e. samsett greining á dauðsföllum af öllum orsökum, hjartavöðvadrepi og heilaslagi) sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun milli hópsins sem fékk 2,5 mg af rivaroxaban tvisvar á dag og hópsins sem fékk lyfleysu, og var áhættuhlutfall=0,94 (95% öryggismörk 0,84 – 1,05), p=0,270. Enginn munur var á hópunum sem fengu rivaroxaban og lyfleysu varðandi fjölda dauðsfalla af öllum orsökum (tilvik á hver 100 sjúklingaár 11,41 borið saman við 11,63, áhættuhlutfall 0,98; 95% öryggismörk 0,87 til 1,10; p=0,743). Tíðni hjartavöðvadreps á hver 100 sjúklingaár (rivaroxaban borið saman við lyfleysu) var 2,08 borið saman við 2,52 (áhættuhlutfall 0,83; 95%

öryggismörk 0,63 til 1,08; $p=0,165$) og tíðni heilaslags á hver 100 sjúklingaár var 1,08 borið saman við 1,62 (áhættuhlutfall: 0,66; 95% öryggismörk 0,47 til 0,95; $p=0,023$). Helstu tilvik sem lágu til grundvallar mati á öryggi (þ.e. banvænar blæðingar og blæðingar í mikilvæg líkamshol með möguleika á varanlegri fötlun), komu fyrir hjá 18 sjúklingum (0,7%) í hópnum sem fékk 2,5 mg af rivaroxaban tvisvar á dag en 23 sjúklingum (0,9%) í hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall=0,80; 95% öryggismörk 0,43 – 1,49; $p=0,484$). Tölfræðilega marktæk aukning varð á meiri háttar blæðingum samkvæmt viðmiðum ISTH í hópnum sem fékk rivaroxaban, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (tilvik á hver 100 sjúklingaár 2,04 borið saman við 1,21, áhættuhlutfall 1,68; 95% öryggismörk 1,18 til 2,39; $p=0,003$).

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungi alvarlega hjartabilun voru meðferðaráhrif hjá hópnum sem tók þátt í COMPASS-rannsókninni svipuð og hjá heildarrannsóknarþýðinu (sjá kaflann Kransæðasjúkdómur/útslagæðakvilli).

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 fyrir 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 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 $C_{\max}$ eftir 2,5 mg eða 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%.

Frásög rivaroxabans fer eftir því hvar í meltingarveginum það er losað. Ef rivaroxaban kyrni er losað í efri hluta smáparma (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 smáparma (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. Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) fyrir 20 mg af rivaroxaban sem gefið var til inntöku sem mulin tafla í eplamauki, eða blandað við vatn og gefið um magasondu og fylgt eftir með fljótandi máltíð, var sambærilegt við það sem sást þegar heil tafla var tekin. Að teknu tilliti til fyrirsjáanlegra og skammtaháðra lyfjahvarfa rivaroxabans er líklegt að niðurstöður þessarar rannsóknar á aðgengi eigi einnig við um minni skammta af rivaroxabani.

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum 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.

Umbrot í líkamanum 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).

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 endanlegur helmingunartími 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 hærri, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent 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 X_a 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-þéttiferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur og 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 kreatínin úthreinsun. Hjá einstaklingum með væga (kreatínin úthreinsun 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínin úthreinsun 30 - 49 ml/mín.) og verulega (kreatínin

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 sömu röð. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir sjúklinga með kreatínúthreinsun < 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 2,5 mg rivaroxaban tvisvar á dag sem fyrirbyggjandi meðferð við blóðsega af völdum æðakölkunar hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) 2 - 4 klst. eftir skammt 47 (13 - 123) míkróg/l og um það bil 12 klst. eftir skammt var hann 9,2 (4,4 - 18) míkróg/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 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 varðandi ábendingarnar brátt kransæðaheilkenni og kransæðasjúkdóm/útslagæðakvilla 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 rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungt fólk.

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 klíníska 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 (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 klíníska 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

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Laktósaehýdrat
Natríumkroskarmellósi
Hýprósmellósi
Natríumlaurýlsúlfat
Gult járnnoxíð (E 172)
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól)
Makrógól (3350)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Glas eftir opnun: 180 dagar.

Muldar töflur

Muldar rivaroxaban töflur haldast stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 2 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVdC/ál þynnupakkningar sem innihalda 10, 28, 56, 60, 100 eða 196 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtþynnur í öskjum sem innihalda 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 eða 90 × 1 filmuhúðaðar töflur.

Hvít HDPE glös með hvítu ógegnsæju skrúfuðu loki úr PP með hitainnsigluðum álfóðurhnoðra (aluminium induction sealing liner wad) sem innihalda 98, 100, 196 eða 250 filmuhúðaðar töflur.

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.

Töflur muldar

Mylja má Rivaroxaban Viatrix töflur og dreifa í 50 ml af vatni og gefa síðan með nefsondu eða magasondu eftir að staðsetning slöngunnar er staðfest í maga. Að þessu loknu skal skola slönguna með vatni. Þar sem frásog rivaroxabans fer eftir staðnum þar sem virka efnið losnar skal forðast að gefa

rivaroxaban í neðri hluta maga (distal) því það getur valdið minna frásogi og þar með minni útsetningu fyrir virka efninu. Ekki er nauðsynlegt að gefa næringu til inntöku strax eftir gjöf 2,5 mg taflna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/001 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 töflur
EU/1/21/1588/002 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/003 þynna (PVC/PVdC/ál) 56 töflur
EU/1/21/1588/004 þynna (PVC/PVdC/ál) 60 töflur
EU/1/21/1588/005 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur
EU/1/21/1588/006 þynna (PVC/PVdC/ál) 196 töflur

EU/1/21/1588/007 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/008 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/009 þynna (PVC/PVdC/ál) 56 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/010 þynna (PVC/PVdC/ál) 60 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/011 þynna (PVC/PVdC/ál) 90 x 1 tafla (stakskammtar)

EU/1/21/1588/012 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/013 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/014 glas (HDPE) 196 töflur
EU/1/21/1588/061 glas (HDPE) 250 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg rivaroxaban.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 19,24 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Ljósbleikar til bleikar, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (5,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annari hlið töflunnar og „2“ á hinna hliðinni.

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 Rivaroxaban Viatris 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 endurtekna 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 segarek í lungum sem orsakast hefur af meiriháttar skammvinnu 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 skammvinnu 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 Rivaroxaban Viatri 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 djúplægum bláæðum og segarek í lungu, þrátt fyrir að vera á langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með 10 mg af Rivaroxaban Viatri 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

Til að auðvelda skammtabreytingu úr 15 mg í 20 mg eftir dag 21 þegar lyfið er notað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum/segareki í lungum er fánleg sérstök upphafspakkning af Rivaroxaban Viatri til meðferðar fyrstu 4 vikurnar.

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Rivaroxaban Viatri tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Rivaroxaban Viatri á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg töflur 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 Rivaroxaban Viatri 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 Rivaroxaban Viatri

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 rivaroxaban þegar INR er $\leq 2,5$.

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

Skipti frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil

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

Hjá sjúklingum sem breyta frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemli skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Rivaroxaban Viatris er tekinn.

Þegar inntöku Rivaroxaban Viatris 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).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Rivaroxaban Viatris

Hjá sjúklingum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

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

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 Rivaroxaban Viatris 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

Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 10 mg taflna hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun Rivaroxaban Viatris 10 mg taflna fyrir börn yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Rivaroxaban Viatris er ætlað til inntöku.

Töflurnar má taka með eða án matar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki gleypst heilar töflur er hægt að mylja Rivaroxaban Viatris töflur og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn.

Einnig er hægt að gefa muldar Rivaroxaban Viatris töflur um magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

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

Virk blæðing sem hefur klíniska 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).

Lifrarsjúkdómur 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 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 Rivaroxaban Viatris fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Rivaroxaban Viatris við mikla blæðingu (sjá kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftar 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.

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 Rivaroxaban Viatris 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 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 storkupætti 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. Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 (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)
- Æðabólgu í sjónhimnu (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 segavarnarmedferð 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 rivaroxabani 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 Rivaroxaban Viatrix hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Rivaroxaban Viatrix gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatrix 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-β₂-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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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.

Hafa á lyfjahvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu. 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 inngrip eða skurðaðgerð ef ekki er um að ræða valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið

Sé þörf á ífarandi inngripi eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inngripið 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

Rivaroxaban Viatrix inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

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 Rivaroxaban Viatrix ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almennt (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 klíníska 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} við jafnvægi. Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíníska 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 klíníska 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 drónedarárn 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).

Bólgyeyðandi 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 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 Hep Test 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 C_{trough} af rivaroxabani (24 klst. eftir inntöku rivaroxabans) þar sem þetta próf verður fyrir lágmarksáhrifum af rivaroxabani á þessum tímamarki.

Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir komu fram milli warfaríns og rivaroxabans.

CYP3A4 virkjar

Gjöf rivaroxabans samtímis öflugra CYP3A4 virkinum rífampicín 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 mídazólami (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 Hep test) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris (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

Rivaroxaban Viatris 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 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 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 gefið 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 „Lýsingar valinna aukaverkana“ hér fyrir neðan). 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 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 rivaroxaban 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			
Ónæmiskerfi				
	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. blæðandi gyllinæð), Verkir í meltingarfærum og kvið, Meltingartruflanir, Ógleði, Hægðatregða ^A , Niðurgangur, Uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Hækkuð gildi transamínasa	Skert lifrarstarfsemi, Hækkað gildi gallrauða, Hækkað gildi alkalísks fosfataa í blóði ^A , Hækkað gildi GGT ^A	Gula, Hækkað gildi samtengds gallrauða (conjugated bilirubin) (með eða án samhliða hækkunar á gildi ALT), Gallteppa, Lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Klái (þ.m.t. mjög 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 útlím ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvægfæri				
Blæðing í þvæg- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvægi og asatíðir ^B), Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvægfænis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda skertu blóðflæði til líffæra, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóthiti ^A , Bjúgur í útlímum, 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			

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), Marmyndun, Seyting úr sárum ^A		Sýndaræða-gúlpur ^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 Rivaroxaban Viatris 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 getur verið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarstofupróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

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 Rivaroxaban Viatris. 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 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskammtana, allt að 1.960 mg. Við ofskömmtun 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 ofskömmtun 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 storkuþáttar Xa og vinnur þannig gegn lyfhrifum rivaroxabans eða sérstakra forstorkuþátta, eins og próþrombín þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), virkjaðs próþrombín þáttaþykknis (activated prothrombin complex concentrate, APCC) eða raðbrigðastorkuþáttar 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 raðbrigðastorkuþáttar 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 transexamic síru og engin reynsla af amínócapróic síru eða aprótíníni 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 storkuþátt Xa, ATC flokkur: B01AF01

Verkunarháttur

Rivaroxaban er mjög sértækur beinn hemill á storkuþátt 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 storkuþáttur 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 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 þáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkuþættir 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 Hep test 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)

Klínísk verkun og öryggi

Fyrirbyggjandi meðferð við bláðasegareki 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 bláðasegareki, þ.e. nálægri og fjarlægri segamyndun í djúpum bláæðum (deep vein thrombosis [DVT]) og lungnasegareki (pulmonary embolism [PE]) hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar bækunaraðgerðir 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 út tíðni allra gerða bláðasegareks (öllum segamyndunum í djúpum bláæðum, greindum með æðamyndatöku eða eftir einkennum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og dauðsföllum) og stórfellds bláðasegareks (nálægri segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og dauðsföllum tengdum bláðasegareki), sem voru fyrir fram tilgreindir fyrsti (primary) og annar (secondary) meginendapunktur m.t.t. verkunar lyfsins. Ennfremur var tíðni bláðasegareks með einkennum (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegareks sem ekki var banvænt og dauðsföllum tengdum bláðasegareki, 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		
Rannsóknar- þýði	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 meðferðar- lengd 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 rannsóknanna staðfesti niðurstöður einstakra rannsókna, þ.e. lægri tíðni bláðasegareks í heild, meiriháttar bláðasegareks og bláðasegareks 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 bækunarskurðaðgerð 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 bláðasegrek með einkennum og 88 sjúklingar (1,0%) sem fengu hefðbunda meðferð

(n=8.635; HR 0,63; 95% CI 0,43-0,91; öryggisviðmiðunarfjöldi). 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 rannsóknunum. 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 verkunar við 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 rannsóknum 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 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 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 gildis $p=0,027$) 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 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 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 bláðum	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	Asetýlsalisýlsýra 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 asetýlsalisýlsýru 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 asetýlsalisýlsýru 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við asetýlsalisýlsýru 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 asetýlsalisýlsýru 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 endurtekins 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 öryggisnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

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 rivaroxaban hjá öllum undirhópum barna vegna fyrirbyggjandi aðgerða við segarekstilfellum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

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 $C_{\max}$ eftir 2,5 mg og 10 mg skammt. Rivaroxaban 2,5 mg og 10 mg töflur má taka með eða án matar. Lyfjahlvörf 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.

Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) fyrir 20 mg af rivaroxaban sem gefið var til inntöku sem mulin tafla í eplamauki eða blandað við vatn og gefið um magasondu og fylgt eftir með fljótandi máltíð, var sambærilegt við það sem sást þegar heil tafla var tekin. Að teknu tilliti til fyrirsjáanlegra og skammtaháðra lyfjahvarfa rivaroxabans er líklegt að niðurstöður þessarar rannsóknar á aðgengi eigi einnig við um minni skammta af rivaroxabani.

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum 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.

Umbrot í líkamanum 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 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 endanlegur helmingunartími 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 hærri, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent clearance) og nýrnaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum.

Mismunandi þyngdarflokkar

Ahrif 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-þéttiferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur og 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 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 kreatínúthreinsun < 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 Rivaroxaban Viatrix 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

Lyfjavarfa/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 rannsóknunum 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 rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungt fólk.

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 klíniska þýðingu.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Natríumlaurýlsúlfat

Magnesíumsterat

Filmuhúð
Makrógól 3350
Pólý(vínýl alkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Glas eftir opnun: 180 dagar.

Muldar töflur

Muldar rivaroxaban töflur haldast stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 2 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVdC/ál þynnupakkningar sem innihalda 5, 10, 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur í öskjum sem innihalda 10×1 , 28×1 , 30×1 , 50×1 , 98×1 eða 100×1 filmuhúðaðar töflur.

Hvít HDPE glös með hvítu ógegnsæju skrúfuðu loki úr PP með hitainnsigluðum álfóðurhnoðra (aluminium induction sealing liner wad) sem innihalda 98, 100 eða 250 filmuhúðaðar töflur.

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.

Töflur muldar

Mylja má Rivaroxaban Viatris töflur og dreifa í 50 ml af vatni og gefa síðan með nefsondu eða magasondu eftir að staðsetning slöngunnar er staðfest í maga. Að þessu loknu skal skola slönguna með vatni. Þar sem frásog rivaroxabans fer eftir staðnum þar sem virka efnið losnar skal forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal) því það getur valdið minna frásogi og þar með minni útsetningu fyrir virka efninu. Ekki er nauðsynlegt að gefa næringu til inntöku strax eftir gjöf 10 mg taflna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/015 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 töflur
EU/1/21/1588/016 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/017 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur
EU/1/21/1588/065 þynna (PVC/PVdC/ál) 5 töflur

EU/1/21/1588/018 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/019 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/020 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/021 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/022 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/023 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

EU/1/21/1588/024 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/025 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/062 glas (HDPE) 250 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg rivaroxaban.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 28,86 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Bleikar til rauðbrúnar, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (6,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annari hlið töflunnar og „3“ á hinni hliðinni.

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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 skammtíameðferð (a.m.k. 3 mánuði) hjá sjúklingum með segamyndun í djúplægum bláæðum eða segarek í lungum sem orsakast hefur af meiriháttar skammvinnu 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 skammvinnu 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 Rivaroxaban Viatri 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 Rivaroxaban Viatri 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

Til að auðvelda skammtabreytingu úr 15 mg í 20 mg eftir dag 21 þegar lyfið er notað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum/segareki í lungum er fánleg sérstök upphafspakkning af Rivaroxaban Viatri til meðferðar fyrstu 4 vikurnar.

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Rivaroxaban Viatri tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Rivaroxaban Viatri á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg töflur 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 Rivaroxaban Viatri 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 Rivaroxaban Viatris 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 lyfjaform rivaroxabans sem henta betur.

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 Rivaroxaban Viatris

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli (VKA) og hefja meðferð með Rivaroxaban Viatris þegar INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláðeðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum hjá fullorðnum og meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláðasegareki hjá börnum:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með rivaroxabani þegar INR er $\leq 2,5$.

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

Skipti frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil

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

Hjá sjúklingum sem breyta frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Rivaroxaban Viatris er tekinn. Þegar inntöku Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil þurfa að halda áfram notkun Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris. Ráðlagt er að halda áfram samhliða gjöf Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemils þar til INR er $\geq 2,0$. Þegar notkun Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

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

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 Rivaroxaban Viatris 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 (gauklasíunarhraði 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 (gauklasíunarhraði < 50 ml/mín./1,73 m²): Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatris þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Rivaroxaban Viatris 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 lifrarstarfsemi.

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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix einu sinni á dag (eða 10 mg af Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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

Fullorðnir

Rivaroxaban Viatrix er ætlað til inntöku.
Töflurnar skal taka með mat (sjá kafla 5.2)

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki gleypst heilar töflur er hægt að mylja Rivaroxaban Viatrix töflur og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn. Neyta skal fæðu strax eftir gjöf mulinna Rivaroxaban Viatrix 15 mg eða 20 mg filmuhúðaðra taflna.
Einnig er hægt að gefa muldar Rivaroxaban Viatrix töflur um magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

Börn og unglingar sem vega 30 kg til 50 kg

Rivaroxaban Viatrix er til inntöku.
Ráðleggja skal sjúklingi að kyngja töflunni með vökva. Einnig skal taka hana með mat (sjá kafla 5.2).
Taka skal töflurnar með u.þ.b. 24 klst. millibili.

Ef sjúklingur spýtir tafarlaust út úr sér skammtinum eða kastar upp innan 30 mínútna eftir að hann fær skammtinn skal gefa nýjan skammt. Ef sjúklingurinn kastar hins vegar upp eftir meira en 30 mínútur skal ekki gefa skammtinn aftur og taka skal næsta skammt á réttum tíma.

Ekki má skipta töflunni til að gefa hluta af töfluskammtinum.

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki kyngt töflum í heilu lagi skal nota annað lyfjaform rivaroxaban fyrir mixtúru, dreifu. Ef dreifa til inntöku er ekki til þegar 15 mg eða 20 mg skömmtum af rivaroxabani er ávísað má mylja 15 mg eða 20 mg töflu og blanda við vatn eða eplamauk rétt fyrir notkun og gefa til inntöku. Gefa má mulda töflu með nefsondu eða magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

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 klínísku 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 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 Rivaroxaban Viatris fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Rivaroxaban Viatris 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.

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 bláðastokki 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. Rivaroxaban Viatrix 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).

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

Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 béttni 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)
- Æðabólgu í sjónhimnu (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 rivaroxabani 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 Rivaroxaban Viatrix hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Rivaroxaban Viatrix gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatrix 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 mótetnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótetnum).

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.

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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 blóðstorkun. 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. 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 líða 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 fyrir 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatrix aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inngripið 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

Rivaroxaban Viatrix inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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 Rivaroxaban Viatrix ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almennt (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 klíníska 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} við jafnvægi. Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíníska 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 lyfjahlvörf rivaroxabans. Vegna aukinnar blæðingarhættu þarf að gæta varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með einhverjum öðrum segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Bólguæðandi 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 Hep Test 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 C_{trough} 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 mídazólami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp) eða atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpu hemill). Rivaroxaban hamlar hvorki né hvetur neitt af helstu CYP ísóensímunum, svo sem CYP3A4.

Rannsóknaniðurstöður

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

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

Brjóstagið

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagið 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

Rivaroxaban Viatris 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 lykilrannsóknnum (sjá töflu 1).

Alls voru 69.608 fullorðnir sjúklingar í níttján 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 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 heillaslagi 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 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 gefið 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 „Lýsingar valinna aukaverkana“ hér fyrir neðan) 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 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 rivaroxabans 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			
Ónæmiskerfi				
	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. blæðandi gyllinæð), Verkir í meltingarfærum og kvið, Meltingartruflanir, Ógleði, Hægðatregða ^A , Niðurgangur, Uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
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 ALT), Gallteppa, Lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Klái (þ.m.t. mjög 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 útlím ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvægfæri				
Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvægfnis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda skertu blóðflæði til líffæra, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttíti ^A , Bjúgur í útlímum, 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			

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), Marmyndun, Seyting úr sárum ^A		Sýndaræða-gúlpur ^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 Rivaroxaban Viatris 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 getur verið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarstofufurð á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

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 lítills gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Rivaroxaban Viatris. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki

Öryggismat hjá börnum og unglingum er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur II. stigs og einni III. stigs opinri rannsókn með virkum samanburði 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 lítið 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 sjúklinga.

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 rivaroxaban, 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.

Sértækt mótefni sem snýr við lyfhrifum rivaroxabans (andexanet alfa) er fáanlegt 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 þýðislikani 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, 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 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 transexamic sýru og engin reynsla af amínócapróic 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 storkubátt 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 storkubáttur 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 próþrombínítíma (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 þáttabýkni (prothrombin complex concentrate, PCC), 3-þátta PCC (storkubættir II, IX og X) og 4-þátta PCC (storkubættir 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 Hep test 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 storkubætti 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 gáttaflökt 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 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 asetýlsalisýlsýru 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 heillaslagi og segamyndun utan miðtaugakerfis. Í þeim hópi sem fékk meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol population on treatment) kom heillaslag 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 heillaslag 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 (dauði vegna æðaskemmda, hjartaáfall) 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). Ahrif 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 til 1,12). Tíðni mikilvægustu öryggisþátta (meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg) var svipuð fyrir báða meðferðarhópa (sjá töflu 5).

Tafla 4: Virknirannsóknir úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Greining á virkni hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms í meðferðarhópi		
	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi) Tíðni (100 sl-ár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sl-ár)	Hættubíll (95% CI) p-gildi, um að meðferð sé betri
Heilaslag og segarek utan MTK	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Heilaslag og segarek utan MTK og dauði vegna æðaskemmda	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Heilaslag og 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 sl-ár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sl-ár)	Hættubíl (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 í hemóglóbíní*	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. 6.785 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum voru teknir inn í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki utan miðtaugakerfisins undir eftirliti læknis (in clinical practice). Meðaltal bæði CHADS2-stiga og 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 segareki 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.

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu

Framsýggn, 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 sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (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 skammvinnnt 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 klópidógreli [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, hjartadregi 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 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 verkunar við 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 ($\geq 2,0$).

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 blóðþýningarmeðferð, 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 gildis $p=0,027$) 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 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 í bláæðum		
Meðferðarskammtur	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag N=1.107	Rivaroxaban 10 mg einu sinni á dag N=1.127	Asetýlsalisýlsýra 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 asetýlsalisýlsýru 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 asetýlsalisýlsýru 100 mg einu sinni á dag; áhættuhlutfall=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag samanborið við asetýlsalisýlsýru 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 asetýlsalisýlsýru 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 inngrípa (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 lækis. Tíðni meiriháttar blæðinga var 0,7%, tíðni endurtekins 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 öryggisnið fyrir notkun við þessari ábendingu.

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. Skömmtnun 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 meðferðarskömmtnum af UFH, LMWH eða fondaparínuxi í a.m.k. 5 daga og þeim var slembiraðað 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 tímapunkti 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 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 klíníska 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 hærri 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 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 rivaroxabani 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 við föstu. 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 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. Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) fyrir 20 mg af rivaroxaban sem gefið var til inntöku sem mulin tafla í eplamauki eða blandað við vatn og gefið um magasondu og fylgt eftir með fljótandi máltíð, var sambærilegt við það sem sást þegar heil tafla var tekin. Að teknu tilliti til fyrirsjáanlegra og skammtaháðra lyfjahvarfa rivaroxabans er líklegt að niðurstöður þessarar rannsóknar á aðgengi eigi einnig við um minni skammta af rivaroxabani.

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, V_{ss} u.þ.b. 50 lítrar.

Börn

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu rivaroxabans í plasma hjá börnum. 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 í líkamanum 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 endanlegur helmingunartími 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. Margfeldis meðaltalsgildi 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 hærri, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent 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-þéttiferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur og 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 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).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn 1 árs eða eldri með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gauksútarhraði < 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 djúþbláðasegareki var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) 2 – 4 klst. eftir skammt 215 (22 - 535) míkrog/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 32 (6 - 239) míkrog/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 djúþlögum 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 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 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 gáttatif 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 rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungt fólk.

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 klíníska 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 (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 marklíffæri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Natríumlaurýlsúlfat

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Makrógól (3350)

Pólý(vínýl alkóhól)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Glas eftir opnun: 180 dagar.

Muldar töflur

Muldar rivaroxaban töflur haldast stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 2 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVdC/ál þynnupakkningar sem innihalda 14, 28, 30, 42, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur í öskjum sem innihalda 14×1 , 28×1 , 30×1 , 42×1 , 50×1 , 98×1 eða 100×1 filmuhúðaðar töflur.

Hvít HDPE glös með hvítu ógegnisæju skrúfuðu loki úr PP með hitainnsigluðum álfóðurhnoðra (aluminium induction sealing liner wad) sem innihalda 30, 98, 100 eða 250 filmuhúðaðar töflur.

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.

Töflur muldar

Mylja má rivaroxaban töflur og dreifa í 50 ml af vatni og gefa síðan með nefsondu eða magasondu eftir að staðsetning slöngunnar er staðfest í maga. Að þessu loknu skal skola slönguna með vatni. Þar sem frásög rivaroxabans fer eftir staðnum þar sem virka efnið losnar skal forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal) því það getur valdið minna frásogi og þar með minni útsetningu fyrir virka efniinu. Ekki er nauðsynlegt að gefa næringu til inntöku strax eftir gjöf 15 mg eða 20 mg taflna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/026 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/027 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/028 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/029 þynna (PVC/PVdC/ál) 42 töflur
EU/1/21/1588/030 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur
EU/1/21/1588/031 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur

EU/1/21/1588/032 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/033 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/034 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/035 þynna (PVC/PVdC/ál) 42 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/036 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/037 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/038 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

EU/1/21/1588/039 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/040 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/059 glas (HDPE) 30 töflur
EU/1/21/1588/063 glas (HDPE) 250 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg rivaroxaban.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 38,48 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Rauðbrúnar, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (7,0 mm í þvermál) merktar „RX“ á annari hlið töflunnar og „4“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 skammtíameðferð (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 Rivaroxaban Viatri 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 Rivaroxaban Viatri 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

Til að auðvelda skammtabreytingu úr 15 mg í 20 mg eftir dag 21 þegar lyfið er notað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum/segareki í lungum er fánleg sérstök upphafspakkning af Rivaroxaban Viatri til meðferðar fyrstu 4 vikurnar.

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Rivaroxaban Viatri tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Rivaroxaban Viatri á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg töflur 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 Rivaroxaban Viatri 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 Rivaroxaban Viatris 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 fyrir lyfjaform rivaroxabans sem henta betur.

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 samburði 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 Rivaroxaban Viatris

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli (VKA) og hefja meðferð með Rivaroxaban Viatris þegar INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum hjá fullorðnum og meðferð við bláðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláðasegareki hjá börnum:
Stöðva skal meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með rivaroxabani þegar INR er $\leq 2,5$.

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

Skipti frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil

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

Hjá sjúklingum sem breyta frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Rivaroxaban Viatris er tekinn. Þegar inntöku Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil þurfa að halda áfram notkun Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris. Ráðlagt er að halda áfram samhliða gjöf Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemils þar til INR er $\geq 2,0$. Þegar notkun Rivaroxaban Viatris 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).

Skripti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Rivaroxaban Viatris

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

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

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 Rivaroxaban Viatris 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 gáttatíf 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 Rivaroxaban Viatris þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Rivaroxaban Viatris 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 lifrarstarfsemi.

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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix a.m.k. 4 klukkustundum fyrir rafvendingu/lyfjavendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn (sjá kafla 5.1 og 5.2). Áður en rafvendingu/lyfjavending er gerð á að leita staðfestingar á því hjá öllum sjúklingum að þeir hafi tekið Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix einu sinni á dag (eða 10 mg af Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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

Fullorðnir

Rivaroxaban Viatrix er ætlað til inntöku.

Töflurnar skal taka með mat (sjá kafla 5.2).

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki gleypt heilar töflur er hægt að mylja Rivaroxaban Viatrix töflur og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn. Neyta skal fæðu strax eftir gjöf mulinna Rivaroxaban Viatrix 15 mg eða 20 mg filmuhúðaðra taflna.

Einnig er hægt að gefa muldar Rivaroxaban Viatrix töflur um magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

Börn og unglingar sem vega meira en 50 kg

Rivaroxaban Viatrix er til inntöku.

Ráðleggja skal sjúklingi að kyngja töflunni með vökva. Einnig skal taka hana með mat (sjá kafla 5.2).

Taka skal töflurnar með u.þ.b. 24 klst. millibili.

Ef sjúklingur spýtir tafarlaust út úr sér skammtinum eða kastar upp innan 30 mínútna eftir að hann fær skammtinn skal gefa nýjan skammt. Ef sjúklingurinn kastar hins vegar upp eftir meira en 30 mínútur skal ekki gefa skammtinn aftur og taka skal næsta skammt á réttum tíma.

Ekki má skipta töflunni til að gefa hluta af töfluskammtinum.

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki kyngt töflum í heilu lagi skal nota annað lyfjaform Rivaroxaban Viatris fyrir mixtúru, dreifu. Ef dreifa til inntöku er ekki til þegar 15 mg eða 20 mg skömmtum af rivaroxabani er ávísað má mylja 15 mg eða 20 mg töflu og blanda við vatn eða eplamauk rétt fyrir notkun og gefa til inntöku.

Gefa má mulda töflu með nefsondu eða magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efniinu 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, þekktu 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 (warfarin, 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 brjóstgjöf (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 Rivaroxaban Viatris fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Rivaroxaban Viatris 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.

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 storkupætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klíniska ákvarðanatöku, t.d. ofskömmtnun 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. Rivaroxaban Viatrix 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).

Rivaroxaban Viatrix 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).

Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 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 noradrenalin 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)
- Æðabólgu í sjónhimnu (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 segavarnarmedferð 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 rivaroxabani 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 Rivaroxaban Viatriis hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Rivaroxaban Viatriis gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatriis 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.

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 Rivaroxaban Viatriis 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 Rivaroxaban Viatriis 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 lyfjahvörf rivaroxabans í huga til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við notkun rivaroxabans samhliða mænu-/utanbastsdeyfingu. 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 líða 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 Rivaroxaban Viatriis 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 vikun 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

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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 Rivaroxaban Viatris ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru samhliða á almenntri (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 klíníska 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} við jafnvægi. Milliverkun við erythromycin hefur líklega ekki klíníska 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).

Bólgeyðandi 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 Hep Test 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 C_{trough} 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 rífampicín 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 mídazólami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp) eða 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 Hep test) eins og gera má ráð fyrir vegna verkunarháttar þess (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

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

Brjóstagjöf

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris (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

Rivaroxaban Viatris 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 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 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 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 gefið 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 „Lýsingar valinna aukaverkana“ hér fyrir neðan). 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 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 rivaroxabans 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			
Ónæmiskerfi				
	Ofnæmi, Ofnæmishúðbólga, Ofsabjúgur og ofnæmisbjúgur		Bráðaofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmislost	
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. blæðandi gyllinæð), Verkir í meltingarfærum og kvið, Meltingartruflanir, Ógleði, Hægðatregða ^A , Niðurgangur, Uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
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 ALT), Gallteppa, Lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Klái (þ.m.t. mjög 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 útlím ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvægfæri				
Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvagfænis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda skertu blóðflæði til líffæra, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttíti ^A , Bjúgur í útlímum, 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			

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), Marmyndun, Seyting úr sárum ^A		Sýndaræða-gúlpur ^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 Rivaroxaban Viatris 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 getur verið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarstofufróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

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 lítils gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Rivaroxaban Viatris. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Börn

Meðferð við bláæðasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu bláæðasegareki

Öryggismat hjá börnum og unglingum er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur II. stigs og einni III. stigs opinni rannsókn með virkum samanburði 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 lítið 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 sjúklinga.

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. Sérstækt mótæfni sem snýr við lyfhrifum rivaroxabans (andexanet alfa) er fáanlegt 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 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 þýðislikani 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 blóðnössum), 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 sérstæks 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).

Prótamínsúlfat og K-vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun rivaroxabans. Takmörkuð reynsla er af transexamic sýru og engin reynsla af amínócapróic sýru eða aprótíníni hjá fullorðnum og börnum sem fá rivaroxaban. Engin reynsla liggur fyrir af notkun þessara efna hjá börnum. 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 próþrombínítíma (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 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 þáttabýkni (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 Hep test 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 gáttaflökt 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 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 asetýlsalisýlsýru 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 heillaslagi og segamyndun utan miðtaugakerfis. Í þeim hópi sem fékk meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol population on treatment) kom heillaslag 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 heillaslag 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 (dauði vegna æðaskemmda, hjartaáfall) 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 til 1,12). Tíðni mikilvægustu öryggisþátta (meiri- og minniháttar blæðingartilfelli sem voru klínískt mikilvæg) var svipuð fyrir báða meðferðarhópa (sjá töflu 5).

Tafla 4: Virknirannsóknir úr III. stigs ROCKET AF

Rannsóknarhópur	Greining á virkni hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms í meðferðarhópi		
	Rivaroxaban 20 mg einu sinni á dag (15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi) Tíðni (100 sl-ár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sl-ár)	Hættubil (95% CI) p-gildi, um að meðferð sé betri
Heilaslag og segarek utan MTK	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Heilaslag og segarek utan MTK og dauði vegna æðaskemmda	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Heilaslag og 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 sl-ár)	Warfarín stilltir að INR 2,5 (meðferðarbil 2,0 til 3,0) Tíðni (100 sl-ár)	Hættubil (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 í hemóglóbíni*	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. 6.785 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum voru teknir inn í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki utan miðtaugakerfisins undir eftirliti læknis (in clinical practice). Meðaltal bæði CHADS2-stiga og 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.

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 sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (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 (slembíraðað 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 slembíraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá meðferð í alls 12 mánuði. Sjúklingar með sögu um heilaslag eða skammvinnnt 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 klópidógreli [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, hjartadrep 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 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 verkunar við 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 ($\geq 2,0$).

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 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 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 blóðþýningarmeðferð, 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 gildis $p = 0,027$) 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 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	Asetýlsalisýlsýra 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 inngrípa (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 segavarnar meðferð undir eftirliti læknis. Tíðni meiriháttar blæðinga var 0,7%, tíðni endurtekis 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.

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. Skömmtnun 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 slembiraðað 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 tímapunkti 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. Tilkynt 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. 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 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	6

	(1,5%; 95% CI 0,6% – 3,4%)	(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 klíníska 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 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 rivaroxabani hjá öllum undirhópum barna vegna fyrirbyggjandi aðgerða við segarekstilfellum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

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 lyfjahlvörf rivaroxabans nokkurn veginn línuleg upp að u.þ.b. 15 mg skömmtum einu sinni á sólarhring við föstu. 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 smáparma (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 smáparma (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. Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) fyrir 20 mg af rivaroxaban sem gefið var til inntöku sem mulin tafla í eplamauki eða blandað við vatn og gefið um magasondu og fylgt eftir með fljótandi máltíð, var sambærilegt við það sem sást þegar heil tafla var tekin. Að teknu tilliti til fyrirsjáanlegra og skammtaháðra lyfjahvarfa rivaroxabans er líklegt að niðurstöður þessarar rannsóknar á aðgengi eigi einnig við um minni skammta af rivaroxabani.

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 mixtúrukynnis, dreifu hjá börnum rétt eins og hjá fullorðnum. Ekki sást munur á frásogshraða eða umfangi frásogs þegar notast var við töflur annars vegar eða mixtúrukynni, dreifu hins vegar. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf 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

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um próteinbindingu rivaroxabans í plasma hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf eftir gjöf rivaroxabans í bláæð hjá börnum. V_{ss} gildi sem metið er með þýðislikani fyrir lyfjahlvörf 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 í líkamanum 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 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 endanlegur helmingunartími 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 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-þéttiferlinum.

Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníská þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulífur og 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 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).

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) mÍkróg/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 32 (6 - 239) mÍkróg/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 margfeldis meðaltalsþéttni (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 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 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 gáttatif 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 rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum sem valda auknu ljósnæmi, eiturverkunum á erfðafni, mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á ungt fólk.

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 klíníska 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 (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 marklíffæri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Natríumlaurýlsúlfat

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól)

Makrógól (3350)

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Glas eftir opnun: 180 dagar.

Muldar töflur

Muldar rivaroxaban töflur haldast stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 2 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVdC/ál þynnupakkningar sem innihalda 14, 28, 30, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur í öskjum sem innihalda 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 eða 100 × 1 filmuhúðaðar töflur, og dagatalspakkningar sem innihalda 14, 28 eða 98 filmuhúðaðar töflur.

Hvít HDPE glös með hvítu ógegnsæju skrúfuðu loki úr PP með hitainnsigluðum álfóðurhnoðra (aluminium induction sealing liner wad) sem innihalda 30, 98, 100 eða 250 filmuhúðaðar töflur.

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.

Töflur muldar

Mylja má Rivaroxaban Viatris töflur og dreifa í 50 ml af vatni og gefa síðan með nefsondu eða magasondu eftir að staðsetning slöngunnar er staðfest í maga. Að þessu loknu skal skola slönguna með vatni. Þar sem frásog rivaroxabans fer eftir staðnum þar sem virka efnið losnar skal forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal) því það getur valdið minna frásogi og þar með minni útsetningu fyrir virka efnið. Ekki er nauðsynlegt að gefa næringu til inntöku strax eftir gjöf 15 mg eða 20 mg taflna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/041 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/042 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/043 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/044 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur
EU/1/21/1588/045 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur

EU/1/21/1588/046 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/047 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/048 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/049 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/050 þynna (PVC/PVdC/ál) 90 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/051 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/052 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

EU/1/21/1588/053 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/054 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/060 glas (HDPE) 30 töflur
EU/1/21/1588/064 glas (HDPE) 250 töflur

EU/1/21/1588/056 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/057 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/058 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur.

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg rivaroxaban.

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg rivaroxaban.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 28,86 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 38,48 mg af laktósa (sem einhýdrat), sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Bleik til rauðbrún, filmuhúðuð, kringlótt, kúpt tafla með sniðbrún (6,4 mm í þvermál) merkt „RX“ á annari hlið töflunnar og „3“ á hinn hliðinni.

Rauðbrún, filmuhúðuð, kringlótt, kúpt tafla með sniðbrún (7,0 mm í þvermál) merkt „RX“ á annari hlið töflunnar og „4“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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 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 Rivaroxaban Viatris 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 djúplægum bláæðum og segarek í lungu, þrátt fyrir að vera á langvarandi fyrirbyggjandi meðferð með 10 mg af Rivaroxaban Viatris 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

4 vikna Rivaroxaban Viatris pakkning fyrir upphafsmeðferð er eingöngu ætluð sjúklingum þar sem breyta á skammti úr 15 mg tvisvar á dag í 20 mg einu sinni á dag frá og með degi 22 (sjá kafla 6.5). Fyrir sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem ákveðið hefur verið að fái 15 mg einu sinni á dag frá og með degi 22, eru fánlegar aðrar pakkningar sem eingöngu innihalda 15 mg filmhúðaðar töflur (sjá skammtaleiðbeiningar í kaflanum „Sérstakir sjúklingahópar“ hér fyrir neðan).

Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Rivaroxaban Viatris tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Rivaroxaban Viatris á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg töflur 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris

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 rivaroxabani þegar INR er ≤ 2.5 .

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

Skripti frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil

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

Hjá sjúklingum sem breyta frá Rivaroxaban Viatris yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn samhliða Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Rivaroxaban Viatris er tekinn.
Þegar inntöku Rivaroxaban Viatris 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).

Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Rivaroxaban Viatris

Hjá sjúklingum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar

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

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 Rivaroxaban Viatris 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 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 skamta hjá sjúklingum.

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

Skert lifrastarfsemi

Rivaroxaban Viatris 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 skal nota þakkingu fyrir upphafsmeðferð með Rivaroxaban Viatriis handa börnum á aldrinum 0 til 18 ára þar sem hún er sérstaklega ætluð til meðferðar hjá fullorðnum og hentar ekki börnum.

Lyfjagjöf

Rivaroxaban Viatriis er ætlað til inntöku.

Töflurnar skal taka með mat (sjá kafla 5.2)

Töflur muldar

Ef sjúklingar geta ekki gleypst heilar töflur er hægt að mylja rivaroxaban töflur og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn. Neyta skal fæðu strax eftir gjöf mulinna

Rivaroxaban Viatriis 15 mg eða 20 mg filmuhúðaðra taflna.

Einnig er hægt að gefa muldar Rivaroxaban Viatriis töflur um magasondu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

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

Virk blæðing sem hefur klínísk áþýðingu.

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 klínísk áþýðingu 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 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

Rivaroxaban Viatriis fái einkenni um blæðingu. Mælt er með að nota lyfið með varúð við aðstæður þar sem aukin hætta er á blæðingu. Hætta skal gjöf Rivaroxaban Viatriis 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.

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 storkupætti Xa í undantekningartilfellum, þegar þekking á útsetningu rivaroxabans getur hjálpað við klíniska ákvarðanatöku, t.d. ofskömmtnun 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 falt að meðaltali) og það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Rivaroxaban Viatrix 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).

Rivaroxaban Viatrix 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).

Milliverkanir við önnur lyf

Notkun Rivaroxaban Viatrix 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 (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)
- Æðabólgu í sjónhimnu (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 rivaroxabani 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 Rivaroxaban Viatrix hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með gervihjartalokur; því eru engin gögn sem styðja að Rivaroxaban Viatrix gefi viðunandi blóðþynningu hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun Rivaroxaban Viatrix 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 mótetnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótetnum).

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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 innliggjandi 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 eða 20 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. Best er að koma fyrir eða fjarlægja mænulegg eða framkvæma mænuástungu þegar blóðþynnandi áhrif rivaroxabans eru talin vera lítil. Sá tími sem það tekur að ná nægilega litlum blóðþynnandi áhrifum hjá hverjum sjúklingi er þó ekki þekktur með neinni nákvæmni.

Með hliðsjón af lyfjahvörfum rivaroxabans eiga að líða a.m.k. tveir helmingunartímar, þ.e. minnst 18 klukkustundir hjá ungum 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 fyrir en eftir 6 klst. Ef áverki verður við stunguna á að fresta gjöf rivaroxabans í 24 klst.

Skammtaleiðbeiningar fyrir og eftir ífarandi inn grip og skurðaðgerðir

Sé þörf á ífarandi inn grip eða skurðaðgerð, skal stöðva gjöf Rivaroxaban Viatris 15 mg/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 Rivaroxaban Viatris aftur eins fljótt og mögulegt er eftir inn grip 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

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

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 Rivaroxaban Viatris 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} við jafnvægi. 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 drónedarárn 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 storkuþætti 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).

Bólgyeyðandi 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.

Klópídógrél (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 Hep Test 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 C_{trough} 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 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 mídazólami (hvarfefni CYP3A4), dígoxíni (hvarfefni P-gp) eða atorvastatíni (hvarfefni CYP3A4 og P-gp) eða omeprazóli (prótónupumpu hemill). Rivaroxaban hamlar hvorki né hvetur neitt af helstu CYP ísóensímunum, svo sem CYP3A4.

Rannsóknaniðurstöður

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Öryggi og virkni Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris (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 sást engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rivaroxaban Viatris 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 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 heillaslagi 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 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 gefið 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 „Lýsingar valinna aukaverkana“ hér fyrir neðan). 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 meðferð 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 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 rivaroxabans 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 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			
Ónæmiskerfi				
	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. blæðandi gyllinæð), Verkir í meltingarfærum og kvið, Meltingartruflanir, Ógleði, Hægðatregða ^A , Niðurgangur, Uppköst ^A	Munnþurrkur			
Lifur og gall				

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
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 ALT), Gallteppa, Lifrabólga (þ.m.t. lifrar-frumuskemmdir)		
Húð og undirhúð				
Klári (þ.m.t. mjög sjaldgæf tilvik útbreidds klára), Útbrot, Flekkblæðing, Blæðingar í húð og undirhúð	Ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni/eitrunar-dreplos húðþekju, DRESS-heilkenni	
Stoðkerfi og bandvefur				
Verkir í útlím ^A	Liðblæðing	Blæðing í vöðva		Rýmis-heilkenni eftir blæðingu
Nýru og þvægfæri				
Blæðing í þvag- og kynfærum (þ.m.t. blóð í þvagi og asatíðir ^B), Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. kreatínínhækkun í blóði og hækkun þvægfænis í blóði)				Nýrnabilun/bráð nýrnabilun eftir blæðingu sem nægir til að valda skertu blóðflæði til líffæra, nýrnakvilli sem tengist segavarnarlyfjum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Sóttthiti ^A , Bjúgur í útlímum, 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			

Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				
Blæðing eftir aðgerðir (þ.m.t. blóðleysi eftir aðgerð og blæðing úr sári), Marmyndun, Seyting úr sárum ^A		Sýndaræða-gúlpur ^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 Rivaroxaban Viatris 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 getur verið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarstofupróf á hemóglóbíni/hematókrít til viðbótar við klínískt mat til að greina dulda blæðingu og meta klínískt mikilvægi sýnilegrar blæðingar.

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 lítils gegnflæðis, eða nýrnakvilla sem tengist segavarnarlyfjum, við notkun Rivaroxaban Viatris. 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 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum ofskammtana, allt að 1.960 mg. Við ofskömmtun 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 ofskömmtun 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 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 transexamíci sýru og engin reynsla af amínócapróici sýru eða aprótíníni 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 próþrombínímtíma (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 heillaslagi 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 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 (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 Hep test 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

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 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 verkunar við 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 ($\geq 2,0$).

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 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 dagur). 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 4) 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 -gildis $p=0,027$) 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 warfarin 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 4: 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 5) 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 5: 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 6).

Tafla 6: 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 2,0); 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 7) 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 7: 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 8) 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 8: 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	Asetýsalísýlsýra 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 inngrípa (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 endurtekins 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.

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 slembiræðið 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 slembiræðið til að fá rivaroxaban (4 fengu heilaslag með blóðþurrð og 3 hjartadrep). Ekkert tilvik var tilkynnt fyrir sjúklinga sem var slembiræðið til að fá warfarin. Meiriháttar blæðing kom fram hjá 4 sjúklingum (7%) í rivaroxaban hópnum og 2 sjúklingum (3%) í warfarin hópnum.

Börn

Pakkning fyrir upphafsmeðferð með Rivaroxaban Viatrix er sérstaklega ætluð til meðferðar hjá fullorðnum og hentar ekki til notkunar fyrir börn.

5.2 Lyfjahlvörf

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} 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 lyfjahlvörf rivaroxabans nokkurn veginn línuleg upp að u.þ.b. 15 mg skömmtum einu sinni á sólarhring við föstu. 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 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.

Aðgengi (AUC og C_{max}) fyrir 20 mg af rivaroxaban sem gefið var til inntöku sem mulin tafla í eplamauki eða blandað við vatn og gefið um magasondu og fylgt eftir með fljótandi máltíð, var sambærilegt við það sem sást þegar heil tafla var tekin. Að teknu tilliti til fyrirsjáanlegra og skammtaháðra lyfjahvarfa rivaroxabans er líklegt að niðurstöður þessarar rannsóknar á aðgengi eigi einnig við um minni skammta af rivaroxabani.

Dreifing

Próteinbinding í plasma hjá mönnum 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.

Umbrot í líkamanum 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 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 endanlegur helmingunartími 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 hærri, aðallega vegna minnkaðrar heildarúthreinsunar (apparent clearance) og nýrnaúthreinsunar. Ekki þarf að breyta skömmtum.

Mismunandi þyngdarflokkar

Ahrif 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-þéttiferlinum. Rivaroxaban er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með taldir sjúklingar með skorpulifur og 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 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 kreatínúthreinsun < 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 20 mg rivaroxaban einu sinni á dag sem meðferð við bráðu djúþbláæðasegareki var rúmfræðilegur meðaltalsstyrkur (90% af áætluðu bili) 2 – 4 klst. eftir skammt 215 (22 - 535) míkrog/l og um það bil 24 klst. eftir skammt var hann 32 (6 - 239) míkrog/l (gróflega áætlaður hámarks- og lágmarksstyrkur yfir skammtabilið).

Lyfjahvörf/lyfhrif

Lyfjavarfa/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 míkrog/l). Niðurstöður PK/PD greiningar í II. og III. stigs rannsóknum var í samræmi við niðurstöður sem fengust hjá heilbrigðum einstaklingum.

Börn

Pakkning fyrir upphafsmeðferð með Rivaroxaban Viatris er sérstaklega ætluð til meðferðar hjá fullorðnum og hentar ekki til notkunar fyrir börn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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 klíniska 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 (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 eituráhrif á móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Natríumlaurýlsúlfat

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól)

Makrógól 3350

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi

Natríumlaurýlsúlfat

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól)

Makrógól 3350

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Muldar töflur

Muldar rivaroxaban töflur haldast stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 2 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pakkning fyrir upphafsmeðferð fyrstu 4 vikurnar:

PVC/PVdC/ál þynnupakkningar sem innihalda 49 filmuhúðaðar töflur:

Ytri askja sem inniheldur einn kassa með 42×15 mg filmuhúðaðar töflur (þrjár þynnupakkningar með 14×15 mg töflum með myndum af sól og tungli) og einn kassi með 7×20 mg filmuhúðuðum töflum (ein þynnupakkning með 7×20 mg töflum með merkingum fyrir daga 22-28)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Töflur muldar

Mylja má Rivaroxaban Viatris töflur og dreifa í 50 ml af vatni og gefa síðan með nefsondu eða magasondu eftir að staðsetning slöngunnar er staðfest í maga. Að þessu loknu skal skola slönguna með vatni. Þar sem frásog rivaroxabans fer eftir staðnum þar sem virka efnið losnar skal forðast að gefa rivaroxaban í neðri hluta maga (distal) því það getur valdið minna frásogi og þar með minni útsetningu fyrir virka efninu. Að lokinni gjöf 15 mg eða 20 mg taflna skal gefa næringu til inntöku tafarlaust.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/055 þynna (PVC/PVdC/ál) Pakkning fyrir upphafsmeðferð: 49 töflur (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

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 framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Viatrix Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Þýskaland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungverjaland

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tékkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

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 rivaroxaban fyrir markaðssetningu. Markmið fræðsluefnisins er að auka meðvitund um hugsanlega hættu á blæðingu við rivaroxaban 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 ofskömmun
- Notkun storkuprófa og túlkun þeirra
- Að allir sjúklingar skulu fá leiðbeiningar um:
 - Merki eða einkenni um blæðingu og hvenær leita á til heilbrigðisstarfsfólks
 - Mikilvægi meðferðarhaldni
 - 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 rivaroxaban 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 EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/001 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 töflur
EU/1/21/1588/002 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/003 þynna (PVC/PVdC/ál) 56 töflur
EU/1/21/1588/004 þynna (PVC/PVdC/ál) 60 töflur
EU/1/21/1588/005 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur
EU/1/21/1588/006 þynna (PVC/PVdC/ál) 196 töflur

EU/1/21/1588/007 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/008 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/009 þynna (PVC/PVdC/ál) 56 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/010 þynna (PVC/PVdC/ál) 60 x 1 tafla (stakskammtar)
EU/1/21/1588/011 þynna (PVC/PVdC/ál) 90 x 1 tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Viartis 2,5 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 EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÐYNNA**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

98 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur
196 filmhúðaðartöflur
250 filmhúðaðar töflur

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/012 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/013 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/014 glas (HDPE) 196 töflur
EU/1/21/1588/061 glas (HDPE) 250 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivaroxaban Viatris 2,5 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

5 filmhúðaðar töflur
10 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur
10 x 1 filmhúðuð tafla
28 x 1 filmhúðuð tafla
30 x 1 filmhúðuð tafla
50 x 1 filmhúðuð tafla
98 x 1 filmhúðuð tafla
100 x 1 filmhúðuð tafla

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/015 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 töflur
EU/1/21/1588/016 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/017 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur
EU/1/21/1588/065 þynna (PVC/PVdC/ál) 5 töflur

EU/1/21/1588/018 þynna (PVC/PVdC/ál) 10 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/019 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/020 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/021 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/022 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/023 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Viatris 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 ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 10 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTAÐYNNA
--

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 10 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>
--

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

98 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur
250 filmhúðaðar töflur

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/024 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/025 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/062 glas (HDPE) 250 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivaroxaban Viatris 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
42 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
98 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/026 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/027 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/028 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/029 þynna (PVC/PVdC/ál) 42 töflur
EU/1/21/1588/030 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur
EU/1/21/1588/031 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur

EU/1/21/1588/032 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/033 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/034 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/035 þynna (PVC/PVdC/ál) 42 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/036 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/037 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/038 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Viartis 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 ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÐYNNA**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG
INNRI UMBÚÐUM**

ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
250 filmuhúðaðar töflur

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/039 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/040 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/059 glas (HDPE) 30 töflur
EU/1/21/1588/063 glas (HDPE) 250 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivaroxaban Viatris 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
98 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/041 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/042 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/043 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 töflur
EU/1/21/1588/044 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur
EU/1/21/1588/045 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 töflur

EU/1/21/1588/046 þynna (PVC/PVdC/ál) 14 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/047 þynna (PVC/PVdC/ál) 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/048 þynna (PVC/PVdC/ál) 30 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/049 þynna (PVC/PVdC/ál) 50 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/050 þynna (PVC/PVdC/ál) 90 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/051 þynna (PVC/PVdC/ál) 98 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/21/1588/052 þynna (PVC/PVdC/ál) 100 x 1 tafla (stakskammtur)

EU/1/21/1588/056 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 14 töflur
EU/1/21/1588/057 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 28 töflur
EU/1/21/1588/058 dagatalsþynna (PVC/PVdC/ál) 98 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Viatris 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 EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTAÐYNNA
--

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>
--

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNNA MEÐ 14 (1 X 14, 2 X 14 EÐA 7 X 14) TÖFLUM FYRIR 20 MG**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
250 filmuhúðaðar töflur

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

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/053 glas (HDPE) 98 töflur
EU/1/21/1588/054 glas (HDPE) 100 töflur
EU/1/21/1588/060 glas (HDPE) 30 töflur
EU/1/21/1588/064 glas (HDPE) 250 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rivaroxaban Viatris 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

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA FYRIR PAKKNINGU FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ (42 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
MEÐ 15 MG OG 7 FILMUHÚÐAÐARTÖFLUR MEÐ 20 MG) (ÞAR MEÐ TALID BLUE
BOX)**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg
Rivaroxaban Viatris 20 mg

filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver bleik til rauðbrún filmuhúðuð tafla fyrir viku 1, 2 og 3 inniheldur 15 mg af rivaroxabani.
Hver rauðbrún filmuhúðuð tafla fyrir viku 4 inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

49 filmuhúðaðar töflur
42 töflur 15 mg
7 töflur 20 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Þessi pakkning fyrir upphafsmeðferð er eingöngu til notkunar á fyrstu 4 vikum meðferðarinnar.

Dagar 1 til 21 (vika 1, 2 og 3): Ein 15 mg tafla tvisvar á dag (ein 15 mg tafla að morgni og ein að kvöldi) með mat.
Frá degi 22 (vika 4): Ein 20 mg tafla einu sinni á dag (tekin á sama tíma á hverjum degi) með mat.

**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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/055 þynna (PVC/PVdC/ál) Pakkning fyrir upphafsmeðferð: 49 töflur (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Viatris 15 mg
Rivaroxaban Viatris 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 15 mg TÖFLUR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver bleik til rauðbrún filmuhúðuð tafla fyrir viku 1, 2 og 3 inniheldur 15 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

42 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Vika 1, vika 2, vika 3
Þessi pakkning fyrir upphafsmeðferð er eingöngu til notkunar á fyrstu 4 vikum meðferðarinnar.

Dagar 1 til 21: Ein 15 mg tafla tvisvar á dag (ein 15 mg tafla að morgni og ein að kvöldi) með mat.

Leitaðu til læknisins til að tryggja áframhaldandi meðferð.
Taka á lyfið með mat.

Upphaf meðferðar
Upphafsdagur
VIKA 1, VIKA 2, VIKA 3

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/055 þynna (PVC/PVdC/ál) Pakkning fyrir upphafsmeðferð: 49 töflur (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Vartis 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 20 mg TÖFLUR (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur
rivaroxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver rauðbrún filmuhúðuð tafla fyrir viku 4 inniheldur 20 mg af rivaroxabani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Vika 4
Þessi þakkning fyrir upphafsmeðferð er eingöngu til notkunar á fyrstu 4 vikum meðferðarinnar.

Frá degi 22: Ein 20 mg tafla einu sinni á dag (tekin á sama tíma á hverjum degi) með mat.

Leitaðu til læknisins til að tryggja áframhaldandi meðferð.
Taka á lyfið með mat.

Upphaf meðferðar
Upphafsdagur
VIKA 4

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**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1588/055 þynna (PVC/PVdC/ál) Pakkning fyrir upphafsmeðferð: 49 töflur (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rivaroxaban Vartis 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA Í PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ (42 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR AF 15
MG)**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 15 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Sólarákn
Tungltákn

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA Í PAKKNINGU FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ (7 FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
20 MG)**

1. HEITI LYFS

Rivaroxaban Viatris 20 mg töflur
rivaroxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

dagur 22, dagur 23, dagur 24, dagur 25, dagur 26, dagur 27, dagur 28

ÖRYGGISKORT SJÚKLINGS

Öryggiskort sjúklings
Viartis Limited

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg (reitur til að haka í við ávísaðan skammt)
Rivaroxaban Viatris 10 mg (reitur til að haka í við ávísaðan skammt)
Rivaroxaban Viatris 15 mg (reitur til að haka í við ávísaðan skammt)
Rivaroxaban Viatris 20 mg (reitur til að haka í við ávísaðan skammt)

- ♦ **Hafðu kortið alltaf á þér.**
- ♦ **Sýndu öllum læknum og tannlæknum kortið áður en meðferð er hafin.**

Ég er í blóðþynningarmeðferð með Rivaroxaban Viatris (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 Rivaroxaban Viatris.

Hvað þarf ég að vita um Rivaroxaban Viatris?

- ♦ Rivaroxaban Viatris er blóðþynnandi og ver þig fyrir myndun hættulegra blóðtappa.
- ♦ Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris nema ræða við lækinn fyrst því hættan á blóðtöppum getur aukist.
- ♦ Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem þú notar, hefur nýlega notað eða ætlar þér að nota, áður en þú hefur notkun Rivaroxaban Viatris.
- ♦ Upplýstu lækinn um að þú notir Rivaroxaban Viatris áður en þú undirgengst skurðaðgerð eða aðrar aðgerðir.

Hvenær á ég að hafa samband við lækinn?

Þegar blóðþynningarlyf eins og Rivaroxaban Viatris eru tekin er mikilvægt að gera sér grein fyrir hugsanlegum aukaverkunum. Algengasta aukaverkunin er blæðing. Ekki hefja töku Rivaroxaban Viatris ef þú veist að þú ert í hættu á blæðingu, nema ræða það við lækinn fyrst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einkennum blæðingar, svo sem:

- ♦ verkjum
- ♦ þota 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 Rivaroxaban Viatris?

- ♦ Til þess að ná hámarksvernd gegn blóðtöppum, Rivaroxaban Viatris
 - 2,5 mg er hægt að taka með eða án fæðu
 - 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

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur 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.

ÁRÍÐANDI: Rivaroxaban Viatris pakkningin inniheldur öryggiskort sjúklings sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar. Hafðu kortið alltaf á þér

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris
3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivaroxaban Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað

Þú hefur fengið Rivaroxaban Viatris vegna þess að

- þú hefur greinst með brátt kransæðaheilkenni (nokkrir samtengdir kvillar, þ.á m. hjartaáfall og hvíkul hjartaöng, sem er alvarlegur brjóstverkur) og tiltekin gildi í blóðprófum, sem sýna ástand hjartans, hafa hækkað. Rivaroxaban Viatris dregur úr hættu á endurteknum hjartaáföllum hjá fullorðnum og hættu á dauðsföllum úr hjarta- eða æðasjúkdómum. Þú færð ekki Rivaroxaban Viatris eingöngu. Læknirinn mun einnig segja þér að taka annaðhvort:
 - asetýlsalisýlsýru eða
 - asetýlsalisýlsýru ásamt klópídógreli eða ticlopidíni.

eða

- þú hefur greinst í mikilli hættu á að fá blóðtappa af völdum kransæðasjúkdóms eða útslagæðakvilla sem veldur einkennum.
Rivaroxaban Viatris dregur úr hættu á blóðtöppum (blóðsega af völdum æðakölkunar) hjá fullorðnum.
Rivaroxaban Viatris verður ekki gefið eitt og sér. Læknirinn mun einnig segja þér að taka asetýlsalisýlsýru.
- Ef þú færð Rivaroxaban Viatris eftir aðgerð til að opna þrönga eða lokaða slagæð í fótlegg til þess að koma blóðrás af stað á ný, getur læknirinn í sumum tilfellum einnig ávísað clopidogreli sem þú þarft að taka auk asetýlsalisýlsýru í stuttan tíma.

Rivaroxaban Viatris inniheldur virka efnið rivaroxaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Það verkar með því að hindra virkni blóðstorkuþáttar (þáttur Xa) og dregur þannig úr tilhneigingu til blóðtappamyndunar.

2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris

Ekki má nota Rivaroxaban Viatris

- 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 brátt kransæðaheilkenni og hefur áður fengið blæðingu eða blóðtappa í heila (heillaslag)
- ef þú ert með kransæðasjúkdóm eða útslagæðakvilla og hefur áður fengið heillaslag með blæðingu í heila (blæðingarslag) eða stíflu í smáu slagæðunum sem veita blóði í djúpvæfi heilans (heillaslag ásamt ördrepi) eða ef þú hefur fengið blóðtappa í heila (heillaslag ásamt blóðþurrð, án ördreps) innan síðasta mánaðar.
- 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 Rivaroxaban Viatris, heldur ræða við lækinn.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rivaroxaban Viatris er notað.

Ekki má nota Rivaroxaban Viatris ásamt tilteknum öðrum lyfjum sem draga úr blóðstorku, svo sem prasugrel eða ticagrelor, nema asetýlsalisýlsýru og clopidogrel/ticlopidíni.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivaroxaban Viatris

- ef hætta á blæðingum er aukin sem getur verið í tilfellum eins og við:
 - 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 Rivaroxaban Viatris“).
 - 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)
 - lungnasjúkdóm þar sem berkjurnar hafa víkkað og eru fullar af greftri (bronchiectasis) eða saga um blæðingu í lungum
 - hærri aldur en 75 ára
 - minni líkamsþyngd en 60 kg
 - kransæðasjúkdóm ásamt alvarlegri hjartabilun með einkennum
- 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.

Áður en meðferð með Rivaroxaban Viatris hefst þarftu að **greina læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu á við um þig**. Læknirinn 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 Rivaroxaban Viatriis 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 Rivaroxaban Viatriis 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 Rivaroxaban Viatriis 2,5 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 Rivaroxaban Viatriis

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 acenocoumaról, prasugrel og ticagrelor (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“))
 - 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

Rivaroxaban Viatriis, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatriis geta aukist. Lækinn mun ákveða hvort þú færð lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Telji lækinn 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

Rivaroxaban Viatriis, þar sem áhrif þess geta verið minnkuð. Lækinn mun ákveða hvort þú færð lyfið og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti áttu ekki að taka Rivaroxaban Viatriis. Ef það er mögulegt að þú getir orðið þunguð, þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Rivaroxaban Viatriis. 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

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en þú tekur lyfið.

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

3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris

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.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er ein 2,5 mg tafla tvisvar á dag. Taktu Rivaroxaban Viatris á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi (t.d. eina töflu að morgni og aðra að kvöldi). Taka má lyfið með eða án fæðu.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila skaltu ræða við lækni þinn um aðrar leiðir til að taka Rivaroxaban Viatris. Hægt er að mylja töfluna og blanda henni við vatn eða eplamauk áður en hún er tekin.

Ef þörf krefur getur læknirinn einnig gefið þér mulda Rivaroxaban Viatris töflu um slöngu sem liggur niður í maga.

Þú færð ekki Rivaroxaban Viatris eingöngu.

Læknirinn mun einnig segja þér að taka asetýlsalisýlsýru. Ef þú færð Rivaroxaban Viatris eftir brátt kransæðaheilkenni getur verið að læknirinn segi þér að taka líka klópídógrel eða ticlopidín.

Ef þú færð Rivaroxaban Viatris eftir aðgerð til að opna þrönga eða lokaða slagæð í fótlegg til þess að koma blóðrás af stað á ný, getur læknirinn einnig ávísað clopidogreli sem þú þarft að taka auk asetýlsalisýlsýru í stuttan tíma.

Læknirinn mun segja þér hve mikið þú átt að taka af þessum lyfjum (yfirleitt á bilinu 75 til 100 mg af asetýlsalisýlsýru á dag eða á bilinu 75 til 100 mg af asetýlsalisýlsýru á dag ásamt annaðhvort 75 mg af klópídógrel eða venjulegum dagskammti af ticlopidíni).

Hvenær á að hefja töku Rivaroxaban Viatris

Hefja á meðferð með Rivaroxaban Viatris eftir brátt kransæðaheilkenni eins fljótt og unnt er eftir að ástand er orðið stöðugt eftir brátt kransæðaheilkenni, í fyrsta lagi 24 klukkustundum eftir innlögn á sjúkrahús og þegar venjulegt er að hætta gjöf blóðþynningarlyfja til inndælingar.

Læknirinn mun segja þér hvenær eigi að hefja meðferð með Rivaroxaban Viatris ef þú hefur greinst með kransæðasjúkdóm eða útslagæðakvilla.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi skal halda áfram meðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú hefur tekið of margar Rivaroxaban Viatris töflur. Of margar Rivaroxaban Viatris töflur auka hættu á blæðingum.

Ef gleymist að taka Rivaroxaban Viatris

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Ef þú hefur gleymt skammti skaltu taka næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef hætt er að taka Rivaroxaban Viatris

Taktu Rivaroxaban Viatris reglulega, svo lengi sem læknirinn segir þér að gera það.

Ekki hætta að taka Rivaroxaban Viatris án þess að tala við lækinn fyrst. Ef þú hættil að taka lyfið getur það aukið hættu á að þú fáir annað hjartaáfall eða heilaslag, eða aukið hættu á dauðsfalli af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms.

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 Rivaroxaban Viatris valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Rivaroxaban Viatris 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**

- blæðing í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífni í hálsi. Alvarlegt neyðarástand. Leitið læknisaðstoðar tafarlaust!)
- langvarandi eða mikil blæðing
- óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölví, sundl, höfuðverkur, óútskýrður þroti, mæði, brjóstverkur 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**

- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki; kyngingarerfðleikar; ofsakláði og öndunarerfðleikar; skyndilegt blóðþrýstingsfall.

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 fölva 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
- verkir í útlimum
- truflun á starfsemi nýrna (getur komið fram í rannsóknum sem lækirinn ákveður)
- sóthiti
- 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 hækku á bílirúbíni, hækku 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 hvítra blóðfrumna sem veldur bólgu í lungum (rauðkyrningalungnabólga)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 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 Rivaroxaban Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP og á hverri þynnu eða glasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Muldar töflur

Muldar töflur eru stöðugar í vatni eða eplamauki í allt að 2 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivaroxaban. Hver tafla inniheldur 2,5 mg af rivaroxabani.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natríumkroskarmellósi, hýprómellósi, natríumlaurýlsúlfat, gult járnoxíð (E172) og magnesíum sterat. Sjá kafla 2 „Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum“.
Filmuhúð: pólý(vínýl alkóhól), makrógól (3350), talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rivaroxaban Viatris og pakkningastærðir

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósgular til gular, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (5,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „1“ á hinn hliðinni.

Töflurnar eru fáanlegar í

- þynnupakkningum sem eru í öskjum með 10, 28, 56, 60, 100 eða 196 filmuhúðuðum töflum eða
- stakskammtaöskjum með 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 eða 90 x 1 filmuhúðaðri töflu eða
- glösum með 98, 100, 196 eða 250 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Viatri Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,

Hesse,
61352,
Þýskaland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungverjaland

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 210 0 100 002

Österreich

Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatris Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited

Tel: + 353 (0) 87 11600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viartis OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viartis AB

Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija

Viartis SIA

Tel: +371 676 055 80

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmuhúðaðar töflur 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.

ÁRÍÐANDI: Rivaroxaban Viatris pakkningin inniheldur öryggiskort sjúklings sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar. Hafðu kortið alltaf á þér

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris
3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivaroxaban Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris

Ekki má nota Rivaroxaban Viatris

- 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 segavarnar meðferð 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 Rivaroxaban Viatris, heldur ræða við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rivaroxaban Viatrix er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivaroxaban Viatrix

- ef hætta á blæðingum er aukin 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 Rivaroxaban Viatrix“)
 - 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 gervihjartalöku
- 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix 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 Rivaroxaban Viatrix

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 klópídógrél 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

Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris 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

Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú fáið Rivaroxaban Viatris og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má taka Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur lyfið skaltu tafarlaust segja læknum frá því og hann mun ákveða hvaða meðferðar þú þarfnast.

Aktur og notkun véla

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

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

3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris

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.

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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 10 mg einu sinni á dag.

Gleyptu töfluna helst með vatni.

Rivaroxaban Viatris má taka með eða án matar.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila skaltu ræða við lækni þinn um aðrar leiðir til að taka Rivaroxaban Viatris. Hægt er að mylja töfluna og blanda henni við vatn eða eplamauk áður en hún er tekin.
Ef þörf krefur getur læknirinn einnig gefið þér mulda Rivaroxaban Viatris töflu um slöngu sem liggur niður í maga.

Hvenær á að taka Rivaroxaban Viatris

Taktu töfluna á hverjum degi, svo lengi sem læknirinn 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 bláæðum eftir aðgerð þar sem skipt var um mjaðmar- eða hnélið:
Taktu fyrstu töfluna 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 tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú hefur tekið of margar Rivaroxaban Viatris töflur. Of margar Rivaroxaban Viatris töflur auka hættu á blæðingum.

Ef gleymist að taka Rivaroxaban Viatris

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 Rivaroxaban Viatris

Ekki hætta að taka Rivaroxaban Viatris án þess að tala við lækni fyrst, þar sem Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Rivaroxaban Viatris 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 læknið tafarlaust frá því, ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Merki um blæðingu**

- blæðing í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífni í hálsi.
Alvarlegt neyðarástand. Leitið lækni aðstoðar tafarlaust!)
- langvarandi eða mikil blæðing
- óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölvi, sundl, höfuðverkur, óútskýrður þroti, mæði, brjóstverkur 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**

- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki; kyngingarerfiðleikar; ofsakláði og öndunarerfiðleikar; skyndilegt blóðþrýstingsfall.

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 fólva 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 lækinn 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 lífrarensíma

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 lækinn ákveður)
- blóðrannsóknir geta sýnt hækun á bílirúbíni, hækun 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 lömun (skert blóðflæði eftir blæðingu (rýmisheilkenni))

Tilkynning aukaverkana

Látið 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 Rivaroxaban Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverri þynnu eða glasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Muldar töflur

Muldar töflur eru stöðugar í vatni eða eplamauki í allt að 2 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivaroxaban Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivaroxaban. Hver tafla inniheldur 10 mg af rivaroxabani.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natríumkroskarmellósi, hýprómellósi, natríumlaurýlsúlfat og magnesíum sterat. Sjá kafla 2 „Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum“.
Filmuhúð: makrógól (3350), pólý(vínýl alkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Rivaroxaban Viatris og pakkningastærðir

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósbleikar til bleikar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (5,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „2“ á hinn hliðinni.

Þær eru fáanlegar í

- þynnupakkningum sem eru í öskjum með 5, 10, 30 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða
- stakskammtaþynnum í öskjum með 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu eða
- glösum með 98, 100 eða 250 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Viatriis Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Þýskaland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungverjaland

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Norge

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: + 30 210 0 100 002

España
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland
Viatrix Limited
Tel: + 353 (0) 87 11600

Ísland
Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatrix Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatrix OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatrix AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmhúðaðar töflur

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmhúðaðar töflur

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 lækisins 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.

ÁRÍÐANDI: Rivaroxaban Viatris pakkningin inniheldur öryggiskort sjúklings sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar. Hafðu kortið alltaf á þér

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris
3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivaroxaban Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað

Rivaroxaban Viatris inniheldur virka efnið rivaroxaban og 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 gáttatíf 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/öðrum lungum.

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Það verkar með því að hindra virkni blóðstorkuþáttar (þáttur Xa) og dregur þannig úr tilhneigingu til blóðtappamyndunar.

2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris

Ekki má nota Rivaroxaban Viatris

- 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 Rivaroxaban Viatris, heldur ræða við lækinn.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rivaroxaban Viatris er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivaroxaban Viatris

- ef hætta 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 Rivaroxaban Viatris“)
 - 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)
 - lungnasjúkdóm með útvíkkuðum lungnapípum 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 Rivaroxaban Viatris hefst þarftu að **greina læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu á við um þig**. Læknirinn 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris taflna fyrir börn með minni líkamsþyngd en 30 kg. Fullnægjandi upplýsingar um notkun Rivaroxaban Viatris við ábendingum fyrir fullorðna eru ekki fyrir hendi fyrir börn og unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Rivaroxaban Viatris

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

Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris geta aukist. Læknirinn mun ákveða hvort þú fái 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
- rífampicín, sýklalyf

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur

Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú fái Rivaroxaban Viatris og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má taka Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris. 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

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris

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.

Þú verður að taka Rivaroxaban Viatris með mat. Gleyptu töflurnar, helst með vatni.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila skaltu ræða við lækni þinn um aðrar leiðir til að taka Rivaroxaban Viatris. Hægt er að mylja töfluna og blanda henni við vatn eða eplamauk rétt áður en hún er tekin. Borða skal mat strax á eftir blöndunni. Ef þörf krefur getur læknirinn einnig gefið þér mulda Rivaroxaban Viatris töflu um slöngu sem liggur niður í maga.

Hve mikið á að taka

Fullorðnir

- Til að fyrirbyggja blóðtappa í heila (heilaslag) og í öðrum æðum líkamans. Ráðlagður skammtur er ein 20 mg tafla af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm er skammturinn ef til vill minnkaður niður í eina 15 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag. Ef þú þarft að gangast undir aðgerð til að opna stíflaðar æðar í hjartanu (kransæðavíkkun með ísetningu stoðnets) er takmörkuð reynsla af því að minnka skammtinn í eina 15 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag (eða eina 10 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag ef nýru þín starfa ekki eðlilega) ásamt lyfi sem verkar hamlandi á blóðflögur, svo sem klópídógreli.
- Til að meðhöndla blóðtappa í bláæðum fóta og blóðtappa í æðum lungna og til að fyrirbyggja að blóðtappar myndist að nýju. Ráðlagður skammtur er ein 15 mg tafla af Rivaroxaban Viatris tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir 3 vikna meðferð, er ráðlagður skammtur ein 20 mg tafla af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag. Eftir a.m.k. 6 mánaða meðferð við blóðtappa gæti læknirinn ákveðið að halda meðferð áfram með annaðhvort einni 10 mg töflu einu sinni á dag eða einni 20 mg töflu einu sinni á dag. Ef þú ert með nýrnvandamál og tekur eina 20 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag, gæti læknirinn ákveðið að minnka meðferðarskammtinn eftir 3 vikur í eina 15 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag ef hætta á blæðingum er meiri en hætta á að fá annan blóðtappa.

Börn og unglingar

Skammturinn af Rivaroxaban Viatris fer eftir líkamsþyngd og er reiknaður út af læknum.

- Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga með **líkamsþyngd frá 30 kg og til innan við 50 kg** er ein **tafla af Rivaroxaban Viatris 15 mg** einu sinni á dag.
- Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga með **líkamsþyngd 50 kg eða meira** er ein **tafla af Rivaroxaban Viatris 20 mg** einu sinni á dag.

Taka skal hvern skammt af Rivaroxaban Viatris með drykk (t.d. vatni eða ávaxtasafa) meðan á máltíð stendur. Taka skal töflurnar á hverjum degi, nokkurn veginn á sama tíma. Það er góð hugmynd að stilla vekjaraklukku til áminningar. Foreldrar og umönnunaraðilar: fylgist með barninu til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn.

Þar sem skammturinn af Rivaroxaban Viatris byggist á líkamsþyngd er mikilvægt að mæta í komur til læknisins þar sem hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn þegar þyngdin breytist.

Aldrei aðlaga sjálf/ur skammtinn af Rivaroxaban Viatris. Læknirinn mun aðlaga skammtinn ef á þarf að halda.

Ekki má skipta töflunni til að gefa hluta af töfluskammtinum. Ef gefa þarf minni skammt skal nota lyfjaformið mixtúrukyni, dreifu. Handa börnum og unglingum sem geta ekki kyngt töflum í heilu lagi skal nota mixtúrukyni, dreifu.

Ef mixtúra, dreifa er ekki til má mylja Rivaroxaban Viatris töfluna og blanda við vatn eða eplamauk rétt fyrir notkun. Neyta skal matar tafarlaust eftir að þessi blanda er notuð. Ef á þarf að halda getur læknirinn einnig gefið mulda Rivaroxaban Viatris töflu með magasondu.

Ef þú spýtir skammtinum út úr þér eða kastar upp

- minna en 30 mínútum eftir töku Rivaroxaban Viatris, skaltu taka nýjan skammt.
- meira en 30 mínútum eftir töku Rivaroxaban Viatris, skaltu **ekki** taka nýjan skammt. Í slíku tilviki skaltu taka næsta skammt af Rivaroxaban Viatris á venjulegum tíma.

Hafðu samband við lækinn ef þú spýtir endurtekið út úr þér skammtinum eða kastar upp eftir töku Rivaroxaban Viatris.

Hvenær á að taka Rivaroxaban Viatris

Taktu töflurnar á hverjum degi, svo lengi sem læknirinn segir þér að gera það.

Reyndu að taka töflurnar alltaf á sama tíma á hverjum degi, en það hjálpar þér að muna eftir því.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú þarft að halda meðferð áfram.

Til að koma í veg fyrir blóðtappa í heila (heilaslag) og öðrum æðum líkamans:

Ef nauðsynlegt er að leiðrétta hjartslátt þinn með aðgerð sem nefnist rafvending/lyfjavending skalt þú taka Rivaroxaban Viatris á þeim tíma sem læknirinn mælir fyrir um.

Ef gleymist að taka Rivaroxaban Viatris

Fullorðnir, börn og unglingar:

- Ef þú tekur eina 20 mg töflu eða eina 15 mg töflu **einu sinni** á dag og hefur gleymt skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Taktu ekki meira en eina töflu á einum degi til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu töflu daginn eftir og haltu síðan áfram að taka töflu einu sinni á dag eins og venjulega.

Fullorðnir

- Ef þú tekur eina 15 mg töflu **tvisvar** á dag og hefur gleymt skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Taktu ekki meira en tvær 15 mg töflur á einum degi. Ef þú gleymir skammti getur þú tekið tvær 15 mg töflur saman og þannig tekið tvær töflur (30 mg) sama daginn. Daginn eftir skaltu halda áfram að taka eina 15 mg töflu tvisvar á dag eins og venjulega.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur tekið of margar Rivaroxaban Viatris töflur. Of margar Rivaroxaban Viatris töflur auka hættu á blæðingum.

Ef hætt er að taka Rivaroxaban Viatris

Ekki hætta að taka Rivaroxaban Viatris án þess að tala við lækinn fyrst, þar sem Rivaroxaban Viatris meðhöndlar og 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 Rivaroxaban Viatris valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Rivaroxaban Viatris 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**

- blæðing í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífni í hálsi. Alvarlegt neyðarástand. Leitið lækni aðstoðar tafarlaust!)
- langvarandi eða mikil blæðing
- óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölví, sundl, höfuðverkur, óútskýrður þroti, mæði, brjóstverkur 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**

- 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 ofnæmisbjúgur, 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 fölva á húð, máttleysis eða mæði
- blæðing í maga eða görnum, blæðing frá þvaga- 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 læknirinn 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 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))

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Yfirleitt voru aukaverkanir sem komu fram hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með rivaroxabani 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 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 Rivaroxaban Viatrix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverri þynnu eða glasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Muldar töflur

Muldar töflur eru stöðugar í vatni eða eplamauki í allt að 2 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivaroxaban. Hver tafla inniheldur 15 mg eða 20 mg af rivaroxabani.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natriúm-kroskarmellósi, hýprómellósi, natriúmlaurýlsúlfat og magnesíum sterat. Sjá kafla 2 „Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natriúm“.
- Filmuhúð: makrógól (3350), pólý(vínýl alkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Rivaroxaban Viatris og pakkningastærðir

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar til rauðbrúnar, kringlóttar, kúptar töflur, með sniðbrún (6,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „3“ á hinni hliðinni.

Þær eru fáanlegar í

- þynnupakkningum sem eru í öskjum með 14, 28, 30, 42, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða
- stakskammtaþynnum í öskjum með 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 eða 100 × 1 filmuhúðaðri töflu eða
- glösum með 30, 98, 100 eða 250 filmuhúðuðum töflum.

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðbrúnar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (7,0 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „4“ á hinni hliðinni.

Þær eru fáanlegar í

- þynnupakkningum sem eru í öskjum með 14, 28, 30, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða
- stakskammtaþynnum í öskjum með 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 eða 100 × 1 filmuhúðaðri töflu eða
- glösum með 30, 98, 100 eða 250 filmuhúðuðum töflum eða
- dagatalsþynnupakkningum með 14, 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Viatris Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,

61352,
Þýskaland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Írland

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 210 0 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: + 353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmhúðaðar töflur
Rivaroxaban Viatris 20 mg filmhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Ekki til notkunar handa börnum.
rivaroxaban

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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.

ÁRÍÐANDI: Rivaroxaban Viatris pakkningin inniheldur öryggiskort sjúklings sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar. Hafðu kortið alltaf á þér

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rivaroxaban Viatris
3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rivaroxaban Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rivaroxaban Viatris og við hverju það er notað

Rivaroxaban Viatris inniheldur virka efnið rivaroxaban og er notað hjá fullorðnum:

- 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/öðrum lungum.

Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris

Ekki má nota Rivaroxaban Viatris

- 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 Rivaroxaban Viatris, heldur ræða við lækinn.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rivaroxaban Viatris er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivaroxaban Viatris

- ef hætta á blæðingum er aukin sem getur verið í tilfellum eins og við:
 - 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 Rivaroxaban Viatris“)
 - 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 vélinda) eða æxla í maga eða þörmum, þvagfærum eða kynfærum
 - æðavandamál í augnbotnum (sjónhimnukvillar)
 - lungnasjúkdóm með útvíkkuðum lungnápípum 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris pakkningar fyrir upphafsmeðferð fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem hún er sérstaklega ætluð til upphafsmeðferðar hjá fullorðnum og hentar ekki börnum eða unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Rivaroxaban Viatris

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, klópídógrel 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 Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris geta aukist. Læknirinn mun ákveða hvort þú fái 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
 - rífampicín, sýklalyf

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, greindu læknum þá frá því, áður en þú tekur Rivaroxaban Viatris, þar sem áhrif Rivaroxaban Viatris geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú fái Rivaroxaban Viatris og hvort haft verði nánara eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má taka Rivaroxaban Viatris 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 Rivaroxaban Viatris. 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

Rivaroxaban Viatris 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.

Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rivaroxaban Viatris

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.

Þú verður að taka Rivaroxaban Viatris með mat. Gleyptu töflurnar, helst með vatni.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna heila skaltu ræða við lækni þinn um aðrar leiðir til að taka Rivaroxaban Viatris. Hægt er að mylja töfluna og blanda henni við vatn eða eplamauk rétt áður en hún er tekin. Borða skal mat strax á eftir blöndunni.

Ef þörf krefur getur læknirinn einnig gefið þér mulda Rivaroxaban Viatris töflu um slöngu sem liggur niður í maga.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er ein 15 mg tafla af Rivaroxaban Viatris tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir 3 vikna meðferð, er ráðlagður skammtur ein 20 mg tafla af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag. Rivaroxaban Viatris 15 mg og 20 mg pakkning fyrir upphafsmeðferð er eingöngu til notkunar á fyrstu 4 vikum meðferðarinnar.

Þegar lokið hefur verið við þessa pakkningu heldur meðferð áfram með Rivaroxaban Viatris 20 mg einu sinni á dag samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef þú ert með nýrnvandamál gæti læknirinn ákveðið að minnka meðferðarskammtinn eftir 3 vikur í eina 15 mg töflu af Rivaroxaban Viatris einu sinni á dag ef hættan á blæðingum er meiri en hættan á að fá annan blóðtappa.

Hvenær á að taka Rivaroxaban Viatris

Taktu töflurnar á hverjum degi, svo lengi sem læknirinn segir þér að gera það.

Reyndu að taka töflurnar alltaf á sama tíma á hverjum degi, en það hjálpar þér að muna eftir því.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú þarft að halda meðferð áfram.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur tekið of margar Rivaroxaban Viatris töflur. Of margar Rivaroxaban Viatris töflur auka hættu á blæðingum.

Ef gleymist að taka Rivaroxaban Viatris

- Ef þú tekur eina 15 mg töflu tvisvar á dag og hefur gleymt skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Taktu ekki meira en tvær 15 mg töflur á einum degi. Ef þú gleymir skammti getur þú tekið tvær 15 mg töflur saman og þannig tekið tvær töflur (30 mg) sama daginn. Daginn eftir skaltu halda áfram að taka eina 15 mg töflu tvisvar á dag eins og venjulega.
- Ef þú tekur eina 20 mg töflu einu sinni á dag og hefur gleymt skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Taktu ekki meira en eina töflu á einum degi til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu töflu daginn eftir og haltu síðan áfram að taka töflu einu sinni á dag eins og venjulega.

Ef hætt er að taka Rivaroxaban Viatris

Ekki hætta að taka Rivaroxaban Viatris án þess að tala við lækinn fyrst, þar sem Rivaroxaban Viatris meðhöndlar og 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 Rivaroxaban Viatris valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf til að draga úr myndun blóðtappa getur Rivaroxaban Viatris 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**

- blæðing í heila eða innan höfuðkúpu (meðal einkenna geta verið höfuðverkur, máttleysi í annarri hlið líkamans, uppköst, flog, skert meðvitund og stífni í hálsi. Alvarlegt neyðarástand. Leitið lækni aðstoðar tafarlaust!)
- langvarandi eða mikil blæðing
- óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölví, sundl, höfuðverkur, óútskýrður þroti, mæði, brjóstverkur 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**

- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki; kyngingarerfiðleikar; ofsakláði og öndunarerfiðleikar; skyndilegt blóðþrýstingsfall.

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 fölva á húð, máttleysis eða mæði
- blæðing í maga eða görnum, blæðing frá þvaga- 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 lifrarsíma

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 læknirinn 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 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 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 Rivaroxaban Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverri þynnu eða glasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Muldar töflur

Muldar töflur eru stöðugar í vatni eða eplamauki í allt að 2 klukkustundir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rivaroxaban Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rivaroxaban. Hver tafla inniheldur annaðhvort 15 mg eða 20 mg af rivaroxabani.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natríumkroskarmellósi, hýprómellósi, natríumlaurylsúlfat og magnesíum sterat. Sjá kafla 2 „Rivaroxaban Viatris inniheldur laktósa og natríum“.

Filmuhúð: makrógól (3350), pólý(vínýl alkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rivaroxaban Viatris og pakkningastærðir

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar til rauðbrúnar, kringlóttar, kúptar töflur, með sniðbrún (6,4 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „3“ á hinn hliðinni. Rivaroxaban Viatris 20 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðbrúnar, kringlóttar, kúptar töflur með sniðbrún (7,0 mm í þvermál) merktar „RX“ á annarri hlið töflunnar og „4“ á hinn hliðinni.

4 vikna pakkning fyrir upphafsmeðferð: hver pakkning af 49 filmuhúðuðum töflum til notkunar á fyrstu 4 vikum meðferðarinnar inniheldur:

Eina öskju sem inniheldur 42 filmuhúðaðar töflur af 15 mg rivaroxabani (þrjár þynnupakkningar með 14 × 15 mg töflum með myndum af sól og tungli) og eina öskju með 7 × 20 mg rivaroxaban filmuhúðuðum töflum (merktur með dagur 22, dagur 23, dagur 24, dagur 25, dagur 26, dagur 27 og dagur 28).

Markaðsleyfishafi

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Viatris Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Þýskaland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Írland

Medis International (Bolatic),
Prumyslova 961/16,
Bolatic,
74723,
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viатris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viатris CZ .s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viатris ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viатris OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viатris Hellas Ltd

Τηλ: + 30 210 0 100 002

España

Viатris Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viатris Limited

Tel: + 353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf

Sími: + 354 540 8000

Italia**Lietuva**

Viатris UAB

Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viатris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viатris Healthcare Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viатris AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Viатris Healthcare Sp. z. o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viатris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Viartis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Sverige
Viartis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija
Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.